

PCT/JPO3/02478

日本国特許庁 ————— 04-03-03
JAPAN PATENT OFFICE RECEIVED
21 MAR 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office

出願年月日

Date of Application: 2002年 7月25日

出願番号

Application Number: 特願2002-216567

[ST.10/C]:

[JP2002-216567]

出願人

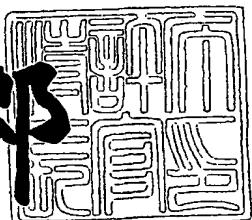
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3008789

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
 【整理番号】 ONP4272
 【提出日】 平成14年 7月25日
 【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿
 【国際特許分類】 C07D207/00
 【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内
 【氏名】 谷 耕輔
 【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内
 【氏名】 小林 馨
 【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内
 【氏名】 丸山 透
 【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内
 【氏名】 神戸 透
 【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業
 株式会社 水無瀬総合研究所内
 【氏名】 小川 幹男
 【特許出願人】
 【識別番号】 000185983
 【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史

【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

特2002-216567

【プルーフの要否】 要

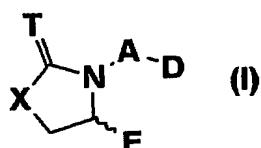
【書類名】 明細書

【発明の名称】 8-アザプロスタグラジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、Tは

- 1) 酸素原子、または
- 2) 硫黄原子を表わし、

Xは

- 1) $-CH_2-$ 基、
- 2) $-O-$ 基、または
- 3) $-S-$ 基を表わし、

AはA¹またはA²を表わし、A¹は

- 1) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキレン基、
- 2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルケニレン基、または
- 3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキニレン基を表わし、

A²は $-G^1-G^2-G^3-$ 基を表わし、G¹は

- 1) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、
- 2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または

3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基を表わし、

G²は

- 1) -Y-基、
- 2) -環1-基、
- 3) -Y-環1-基、
- 4) -環1-Y-基、または
- 5) -Y-C1~4アルキレン-環1-基を表わし、

Yは

- 1) -S-基、
- 2) -SO-基、
- 3) -SO₂-基、
- 4) -O-基、または
- 5) -NR¹-基を表わし、

R¹は

- 1) 水素原子、
- 2) C1~10アルキル基、または
- 3) C2~10アシル基を表わし、

G³は

- 1) 単結合、
- 2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルケニレン基、
- 3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または
- 4) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基を表わし、

DはD¹またはD²を表わし、

D¹は

- 1) -COOH基、

2) $-COOR^2$ 基、

3) テトラゾール-5-イル基、または

4) $-CONR^3SO_2R^4$ 基を表わし、 R^2 は

1) C1~10アルキル基、

2) フェニル基、

3) フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または

4) ピフェニル基を表わし、

 R^3 は

1) 水素原子、または

2) C1~10アルキル基を表わし、

 R^4 は

1) C1~10アルキル基、または

2) フェニル基を表わし、

 D^2 は1) $-CH_2OH$ 基、2) $-CH_2OR^5$ 基、

3) 水酸基、

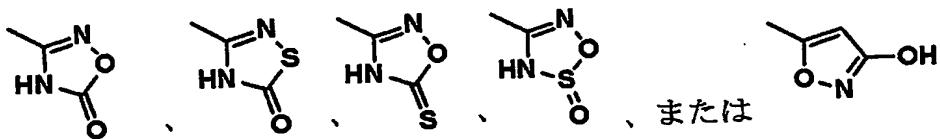
4) $-OR^5$ 基、

5) ホルミル基、

6) $-CONR^6R^7$ 基、7) $-CONR^6SO_2R^8$ 基、8) $-CO-(NH-\text{アミノ酸残基}-CO)_m-OH$ 基、9) $-O-(CO-\text{アミノ酸残基}-NH)_m-H$ 基、10) $-COOR^9$ 基、11) $-OCO-R^{10}$ 基、12) $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ 基、

13)

【化2】



を表わし、

 R^5 はC1～10アルキル基を表わし、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

 R^8 はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、 R^9 は

1) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または

2) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

 R^{10} は

1) フェニル基、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

mは1または2の整数を表わし、

 Z^1 は

1) C1～15アルキレン基、

2) C2～15アルケニレン基、または

3) C2～15アルキニレン基を表わし、

 Z^2 は1) $-CO-$ 基、2) $-OCO-$ 基、3) $-COO-$ 基、4) $-CONR^{Z1}-$ 基、

- 5) $-NR^{Z2}CO-$ 基、
- 6) $-O-$ 基、
- 7) $-S-$ 基、
- 8) $-SO_2-$ 基、
- 9) $-SO_2-NR-$ 基、
- 10) $-NRSO_2-$ 基、
- 11) $-NR^{Z3}-$ 基、
- 12) $-NR^{Z4}CONR^{Z5}-$ 基、
- 13) $-NR^{Z6}COO-$ 基、
- 14) $-OCO NR^{Z7}-$ 基、または
- 15) $-OCOO-$ 基を表わし、

Z^3 は

- 1) 水素原子、
- 2) C₁~15 アルキル基、
- 3) C₂~15 アルケニル基、
- 4) C₂~15 アルキニル基、
- 5) 環 Z、または
- 6) C₁~10 アルコキシ基、C₁~10 アルキルチオ基、C₁~10 アルキル
-NR^{Z8}-基、または環 Z で置換された C₁~10 アルキル基を表わし、

環 Z は

- 1) 一部または全部が飽和されていてもよい C₃~15 の单環、二環または三環式炭素環アリール、または
- 2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~15 個の单環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

R^{Z1}、R^{Z2}、R^{Z3}、R^{Z4}、R^{Z5}、R^{Z6}、R^{Z7} および R^{Z8} はそれぞれ独立して、水素原子、または C₁~15 アルキル基を表わし、

R^{Z1} と Z³ 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5~7 個の单環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子お

より硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、
環Z、およびR^{Z1}とZ³が結合している窒素原子と一緒にになって表わす单環飽和
ヘテロ環は

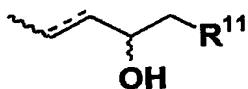
- 1) C1～15アルキル基、
- 2) C2～15アルケニル基、
- 3) C2～15アルキニル基、
- 4) C1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、およびC1～10ア
ルキル-NR^{Z9}-基で置換されたC1～10アルキル基から選択される、1～3
個の基で置換されてもよく、

R^{Z9}は水素原子、またはC1～10アルキル基を表わし、

EはE¹またはE²を表わし、

E¹は

【化3】



を表わし、

R¹¹は

- 1) C1～10アルキル基、
- 2) C1～10アルキルチオ基、
- 3) 環2で置換されたC1～10アルキル基、または
- 4) -W¹-W²-環2で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

W¹は

- 1) -O-基、
- 2) -S-基、
- 3) -SO-基、
- 4) -SO₂-基、
- 5) -NR¹¹⁻¹-基、
- 6) カルボニル基、
- 7) -NR¹¹⁻¹SO₂-基、

8) カルボニルアミノ基、または

9) アミノカルボニル基を表わし、

R^{11-1} は

1) 水素原子、

2) C1~10アルキル基、または

3) C2~10アシル基を表わし、

W^2 は、C1~4アルキル基、ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよいC1~8アルキル基を表わし、

E^2 は

1) $U^1-U^2-U^3$ 基、または

2) 環4基を表わし、

U^1 は

1) C1~4アルキレン基、

2) C2~4アルケニレン基、

3) C2~4アルキニレン基、

4) 一環3一基、

5) C1~4アルキレン基一環3一基、

6) C2~4アルケニレン基一環3一基、または

7) C2~4アルキニレン基一環3一基を表わし、

U^2 は

1) 単結合、

2) $-CH_2-$ 基、

3) $-CHOH-$ 基、

4) $-O-$ 基、

5) $-S-$ 基、

6) $-SO-$ 基、

7) $-SO_2-$ 基、

8) $-NR^{12}$ 基、

9) カルボニル基、

10) $-NR^{12}SO_2-$ 基、

11) カルボニルアミノ基、または

12) アミノカルボニル基を表わし、

R^{12} は

1) 水素原子、

2) C1~10アルキル基、または

3) C2~10アシル基を表わし、

U^3 は

1) C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチ

オ基および $NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい

C1~8アルキル基、

2) C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチ

オ基および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよ

いC2~8アルケニル基、

3) C1~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチ

オ基および $-NR^{13}R^{14}$ 基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよ

いC2~8アルキニル基、

4) 環4基で置換されているC1~8アルキル基、または

5) 環4基を表わし、

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1~10アルキル基を表わし、

環1、環2、環3および環4は下記の1)~25)から選択される1~5個の置換

基で置換されていてもよく:

1) C1~10アルキル基、

2) C2~10アルケニル基、

3) C2~10アルキニル基、

4) C1~10アルコキシ基、

5) C1~10アルキルチオ基、

- 6) ハロゲン原子、
 7) 水酸基、
 8) ニトロ基、
 9) $-NR^{15}R^{16}$ 基、
 10) C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、
 11) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、
 12) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、
 13) $-NR^{15}R^{16}$ 基で置換されたC1～10アルキル基、
 14) 環5基、
 15) $-O-$ 環5基、
 16) 環5基で置換されたC1～10アルキル基、
 17) 環5基で置換されたC2～10アルケニル基、
 18) 環5基で置換されたC2～10アルキニル基、
 19) 環5基で置換されたC1～10アルコキシ基、
 20) $-O-$ 環5基で置換されたC1～10アルキル基、
 21) $COOR^{17}$ 基、
 22) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基、
 23) ホルミル基、
 24) ヒドロキシ基で置換されたC1～10アルキル基、
 25) C2～10アシル基、
 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、
 1) 水素原子、または
 2) C1～10アルキル基を表わし、
 環5は下記1)～9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく
 :
 1) C1～10アルキル基、
 2) C2～10アルケニル基、
 3) C2～10アルキニル基、

- 4) C₁~10アルコキシ基、
 5) C₁~10アルコキシ基で置換されたC₁~10アルキル基、
 6) ハロゲン原子、
 7) 水酸基、
 8) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁~10アルキル基、
 9) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁~10アルコキシ基で置換された
 C₁~10アルキル基、
 環1、環2、環3、環4および環5は、各々独立して
 1) 一部または全部が飽和されていてもよいC₃~15の単環、二環または三環
 式炭素環アリール、または
 2) 1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原
 子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3
 ~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。
 ただし、
 1) EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³基を表わし、かつU¹がC₂アルキレ
 ン基またはC₂アルケニレン基を表わすとき、U²は-CHOH-基を表わさず
 2) U³が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC₁~8アルキル基を
 表わすとき、U¹-U²はC₂アルキレン基またはC₂アルケニレン基を表わさず
 3) AがA¹を表わし、かつDがD¹を表わすとき、EはE¹を表わさず、
 4) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、D¹
 がCOOH基を表わし、AがA¹を表わし、A¹が直鎖のC₂~8アルキレン基を
 表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC₁~4アルキ
 レン基を表わし、かつU³がC₁~8アルキル基を表わすとき、U²は単結合、-
 CH₂-基、-NR¹²-基、またはカルボニル基を表わさず、
 5) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、D¹
 がCOOH基を表わし、AがA²を表わし、G¹がC₁~4アルキレン基を表わし
 、G²が-O-基または-NR¹-基を表わし、G³が単結合またはC₁~4アル

キレン基を表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC1～4アルキレン基を表わし、かつU³がC1～8アルキル基を表わすとき、U²は单結合、-CH₂-基、-NR¹²-基、またはカルボニル基を表わさず、

6) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わし、かつU²が-CO-基を表わすとき、AはA¹を表わさない。)

で示される8-アザプロスタグラジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

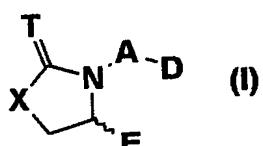
【発明の属する技術分野】

本発明は、8-アザプロスタグラジン誘導体に関する。

さらに詳しく言えば、

(1) 一般式(I)

【化4】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される8-アザプロスタグラジン誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

プロスタグラジンE₂(PGE₂)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有しているこ

とが知られている。

【0003】

近年の研究の中で、プロスタグランジンE（PGE）受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点では知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている（Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995)）。

【0004】

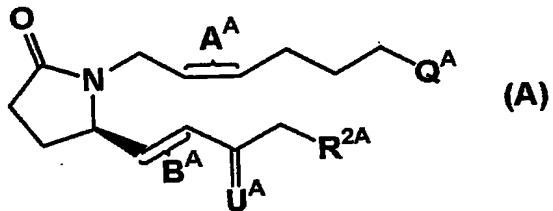
EP₂受容体は、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP₂受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神經細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、縫内障などの網膜神經障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、循環器系疾患（高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および/または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

【0005】

8-アザプロスタグランジン誘導体としては、例えば、特開昭53-21159号明細書に次式（A）

【0006】

【化5】



(式中、Q^Aは、-COOR^{3A}、テトラゾールー5-イルおよび-CO NH R^{4A}

からなる群より選択され；

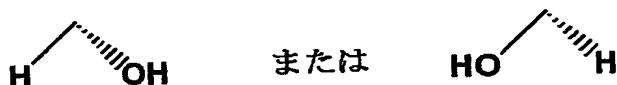
A^Aは単結合またはシス二重結合であり；

B^Aは単結合またはトランス二重結合であり；

U^Aは

【0007】

【化6】



であり、

R^{2A}は、α-チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され；

R^{3A}は水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよびp-ビフェニルからなる群より選択され；

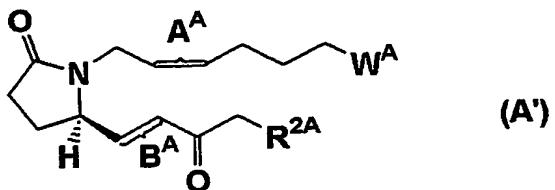
R^{4A}は-COR^{5A}および-SO₂R^{5A}からなる群より選択され；

R^{5A}はフェニルおよびC1ないし5のアルキルからなる群より選択される。) で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾールー5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている。

【0008】

さらに、同明細書には、次式(A')

【化7】



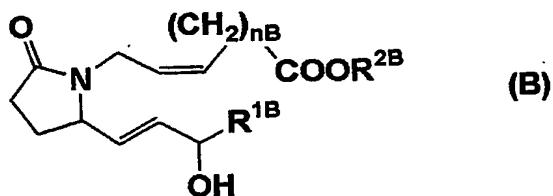
(式中、W^Aは、-COOR^{3A}、テトラゾールー5ーイル、N-(アシルオキシメチル)テトラゾールー5ーイル(アシルオキシ基は炭素数2~5である。)、N-(フタリジルー5ーイル)-テトラゾールー5ーイルおよびN-(テトラヒドロピランー5ーイル)-テトラゾールー5ーイルからなる群から選択され、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾールー5ーイル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が記載されている。

【0009】

また、特開昭52-5764号明細書には、次式(B)

【化8】



(式中、R^{1B}は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1~10個の炭素原子を有する脂肪炭化水素残基あるいは3~7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素であって、これらは次のもの、すなわち

【0010】

- a) 直鎖状または分岐鎖状の1~5の炭素原子を有するアルコキシー、アルキルチオー、アルケニルオキシー、あるいはアルケニルチオ残基、
- b) フェノキシ残基(これはそれ自身1~3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1~4個の炭素原子を有するアルコキシ残基に

よってモノーあるいはジー置換されていてよい。)、

c) フリルオキシー、チエニルオキシーあるいはベンジルオキシ残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノーあるいはジー置換されていてよい。）。

d) トリフルオルメチルーあるいはペントフルオルエチル基、

e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、

f) フェニルー、チエニルーあるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する、場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジー置換されていてよい。）

によって置換されていてもよく、

R^{2B} は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして

nB は2、3あるいは4なる数である。)

で示されるピロリドンならびにこれらの化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が記載されている。

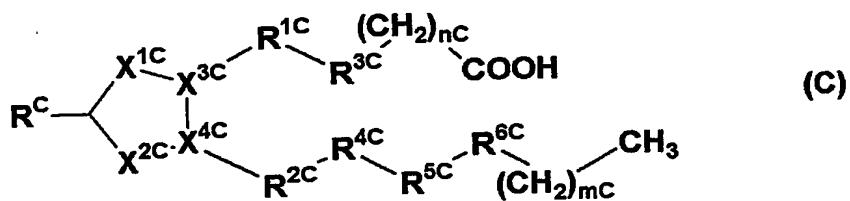
【0011】

さらに、特開昭52-73865号および特開昭52-133975号明細書にも、同様のピロリドン誘導体が記載されている。

【0012】

また、EP572365号明細書には、次式(C)

【化9】



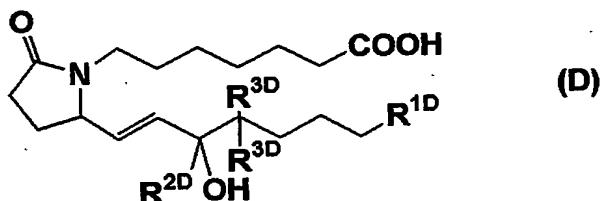
(式中、 X^{1C} および X^{2C} は CH_2 基または CO 基であり、 X^{3C} は窒素原子または

CH 基、 R^{C} は水素原子または水酸基であり、 $\text{R}^{1\text{C}}$ および $\text{R}^{2\text{C}}$ は CH_2 基または CO 基であり、 $\text{R}^{3\text{C}}$ は CH_2 基、 NH 基または酸素原子であり、 $\text{R}^{4\text{C}}$ は NH 基、 CH_2 基または CO 基であり、 $\text{R}^{5\text{C}}$ は CH_2 基または NH 基であり、 $\text{R}^{6\text{C}}$ は CH_2 基または CO 基であり、 $m\text{C}$ は0~4、 $n\text{C}$ は0~5である。) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩が記載されている。

【0013】

また、GB1523178号明細書には、次式(D)

【化10】



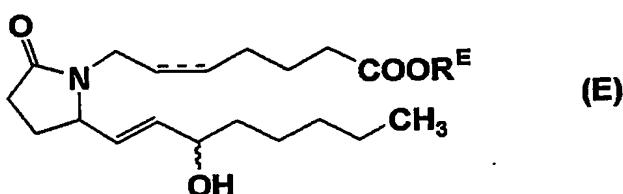
(式中、 $\text{R}^{1\text{D}}$ が水素原子またはエチル基を表わすとき、 $\text{R}^{2\text{D}}$ は水素原子またはメチル基、および $\text{R}^{3\text{D}}$ は水素原子を表わし、または $\text{R}^{1\text{D}}$ がメチル基を表わすとき、 $\text{R}^{2\text{D}}$ は水素原子、および $\text{R}^{3\text{D}}$ はメチル基を表わす。)

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩が開示されている。特開昭51-127068号、特開昭51-128961号および特開昭52-100467号明細書にも、同様の8-アザプロスタン酸誘導体が開示されている。

【0014】

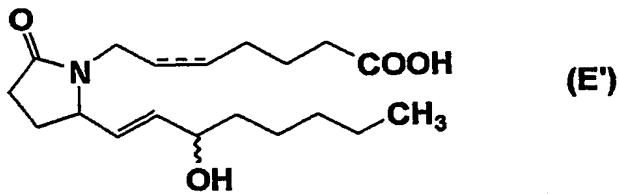
さらに、特開昭51-1461号明細書には、次式(E)、(E')および(E'')

【化11】



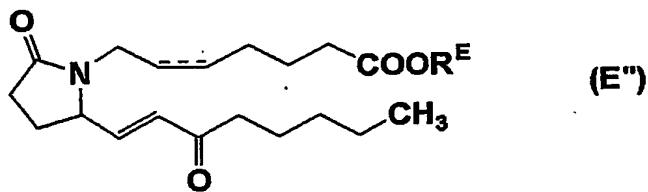
【0015】

【化12】



【0016】

【化13】

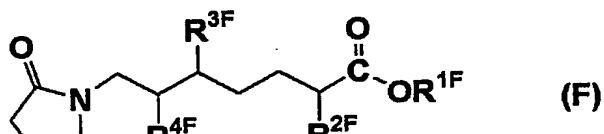


(ただし、 R^E はエステル残基を表わし、点線は二重結合が存在するかまたは存在しないことを表わし、波線は α -配位または β -配位を表わす。)
で示される化合物が開示されている。

【0017】

また、特開昭52-142060号明細書には、次式(F)

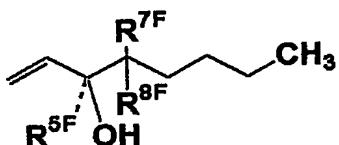
【化14】



(式中、 R^{1F} は水素原子、メチル基またはエチル基を、 R^{2F} 、 R^{3F} および R^{4F} は同一または異なって夫々水素原子またはメチル基を示し、 R^F は次式

【0018】

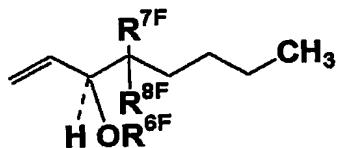
【化15】



および

【0019】

【化16】



(式中、R^{5F}は水素原子、メチル基またはエチル基を、R^{6F}はメチル基、エチル基またはアセチル基を示し、R^{7F}およびR^{8F}は相異なって夫々水素原子または炭素数1～3の直鎖アルキル基を示す。)

からなる群から選ばれた基を示す。ただしR^{7F}およびR^{8F}が共に水素原子を示す場合、R^{5F}はメチル基またはエチル基を示し、また、R^{5F}がメチル基を、R^{2F}、R^{3F}、R^{4F}、R^{7F}およびR^{8F}がすべて水素原子を示す場合は、R^{1F}はエチル基を示すものとする。)

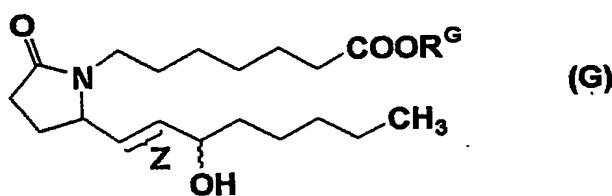
で示されるプロスタグラジン誘導体が記載されている。

さらに、特開昭51-138671号明細書にも同様のプロスタグラジン誘導体が記載されている。

【0020】

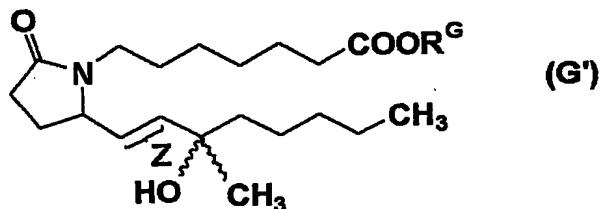
また、特開昭51-143663号明細書には、次式(G)および(G')

【化17】



【0021】

【化18】



(各式中、R^Gは水素、1ないし4の炭素原子の低級アルキル基、あるいはR^Gが水素である化合物の場合の医薬として許容されうる非毒性塩であり；Zはトラン

ス二重結合あるいは飽和結合であり；波線は α あるいは β 配位、あるいはその混合物を表わす)

で示される群から選ばれるラセミ体化合物が記載されている。

【0022】

【本発明の目的】

本発明者らは、EP₂受容体に特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく銳意研究した結果、一般式(I)で示される8-アザーブロスタグラジン誘導体が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。さらに、本発明者らは、EP₂受容体に結合し、かつEP₄受容体にも結合する化合物をも見出した。EP₂およびEP₄両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

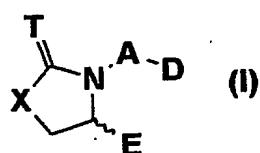
【0023】

【発明の開示】

本発明は、

(1) 一般式(I)

【化19】



(式中、Tは

- 1) 酸素原子、または
- 2) 硫黄原子を表わし、

Xは

- 1) -CH₂-基、

- 2) -O-基、または

- 3) -S-基を表わし、

AはA¹またはA²を表わし、

A¹は

- 1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2～8アル

キレン基、

2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルケニレン基、または

3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~8アルキニレン基を表わし、

A²は-G¹-G²-G³-基を表わし、

G¹は

1) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルケニレン基、

2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または

3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表わし、

G²は

1) -Y-基、

2) -環1-基、

3) -Y-環1-基、

4) -環1-Y-基、または

5) -Y-C1~4アルキレン-環1-基を表わし、

Yは

1) -S-基、

2) -SO-基、

3) -SO₂-基、

4) -O-基、または

5) -NR¹-基を表わし、

R¹は

1) 水素原子、

2) C1~10アルキル基、または

3) C2~10アシル基を表わし、

G³は

- 1) 単結合、
- 2) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1~4アルキレン基、
- 3) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルケニレン基、または
- 4) 1~2個のC1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC2~4アルキニレン基を表わし、

DはD¹またはD²を表わし、

D¹は

- 1) -COOH基、
- 2) -COOR²基、
- 3) テトラゾール-5-イル基、または
- 4) -CONR³SO₂R⁴基を表わし、

R²は

- 1) C1~10アルキル基、
- 2) フェニル基、
- 3) フェニル基で置換されたC1~10アルキル基、または
- 4) ピフェニル基を表わし、

R³は

- 1) 水素原子、または
- 2) C1~10アルキル基を表わし、

R⁴は

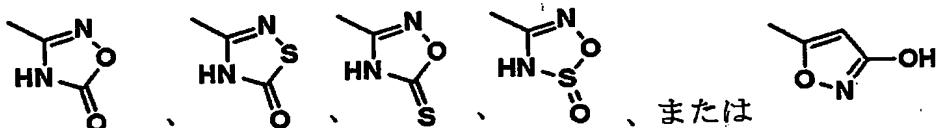
- 1) C1~10アルキル基、または
- 2) フェニル基を表わし、

D²は

- 1) -CH₂OH基、
- 2) -CH₂OR⁵基、
- 3) 水酸基、

- 4) $-OR^5$ 基、
 5) ホルミル基、
 6) $-CONR^6R^7$ 基、
 7) $-CONR^6SO_2R^8$ 基、
 8) $-CO-(NH-\text{アミノ酸残基}-CO)_m-OH$ 基、
 9) $-O-(CO-\text{アミノ酸残基}-NH)_m-H$ 基、
 10) $-COOR^9$ 基、
 11) $-OCO-R^{10}$ 基、
 12) $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ 基、
 13)

【化20】



を表わし、

R^5 はC1～10アルキル基を表わし、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

R^8 はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

R^9 は

1) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC

1～10アルキル基、または

2) C1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基、およびハロゲン原子から選ばれる1～3個の置換基で置換されたビフェニル基を表わし、

R^{10} は

1) フェニル基、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

m は1または2の整数を表わし、

Z^1 は

- 1) C 1~15アルキレン基、
- 2) C 2~15アルケニレン基、または
- 3) C 2~15アルキニレン基を表わし、

Z^2 は

- 1) $-CO-$ 基、
- 2) $-OCO-$ 基、
- 3) $-COO-$ 基、
- 4) $-CONR^{Z1}-$ 基、
- 5) $-NR^{Z2}CO-$ 基、
- 6) $-O-$ 基、
- 7) $-S-$ 基、
- 8) $-SO_2-$ 基、
- 9) $-SO_2-NR-$ 基、
- 10) $-NRSO_2-$ 基、
- 11) $-NR^{Z3}-$ 基、
- 12) $-NR^{Z4}CONR^{Z5}-$ 基、
- 13) $-NR^{Z6}COO-$ 基、
- 14) $-OCONR^{Z7}-$ 基、または
- 15) $-OCOO-$ 基を表わし、

Z^3 は

- 1) 水素原子、
- 2) C 1~15アルキル基、
- 3) C 2~15アルケニル基、
- 4) C 2~15アルキニル基、
- 5) 環 Z 、または
- 6) C 1~10アルコキシ基、C 1~10アルキルチオ基、C 1~10アルキル
 $-NR^{Z8}-$ 基、または環 Z で置換されたC 1~10アルキル基を表わし、

環Zは

1) 一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の单環、二環または三環式炭素環アリール、または

2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の单環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

R^{Z1} 、 R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 、 R^{Z5} 、 R^{Z6} 、 R^{Z7} および R^{Z8} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～15アルキル基を表わし、

R^{Z1} と Z^3 基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7員の单環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

環Z、および R^{Z1} と Z^3 が結合している窒素原子と一緒にになって表わす单環飽和ヘテロ環は

1) C 1～15アルキル基、

2) C 2～15アルケニル基、

3) C 2～15アルキニル基、

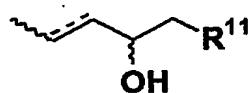
4) C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、およびC 1～10アルキル-N R^{Z9}-基で置換されたC 1～10アルキル基から選択される、1～3個の基で置換されてもよく、

R^{Z9} は水素原子、またはC 1～10アルキル基を表わし、

EはE¹またはE²を表わし、

E¹は

【化21】



を表わし、

R^{11} は

1) C 1～10アルキル基、

2) C 1～10アルキルチオ基、

3) 環2で置換されたC1～10アルキル基、または

4) -W¹-W²-環2で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

W¹は

1) -O-基、

2) -S-基、

3) -SO-基、

4) -SO₂-基、

5) -NR¹¹⁻¹-基、

6) カルボニル基、

7) -NR¹¹⁻¹SO₂-基、

8) カルボニルアミノ基、または

9) アミノカルボニル基を表わし、

R¹¹⁻¹は

1) 水素原子、

2) C1～10アルキル基、または

3) C2～10アシル基を表わし、

W²は、C1～4アルキル基、ハロゲン原子または水酸基で置換されていてよい

C1～8アルキル基を表わし、

E²は

1) U¹-U²-U³基、または

2) 環4基を表わし、

U¹は

1) C1～4アルキレン基、

2) C2～4アルケニレン基、

3) C2～4アルキニレン基、

4) -環3-基、

5) C1～4アルキレン基-環3-基、

6) C2～4アルケニレン基-環3-基、または

7) C2～4アルキニレン基-環3-基を表わし、

U²は

- 1) 単結合、
- 2) -CH₂-基、
- 3) -CHOH-基、
- 4) -O-基、
- 5) -S-基、
- 6) -SO-基、
- 7) -SO₂-基、
- 8) -NR¹²-基、
- 9) カルボニル基、
- 10) -NR¹²SO₂-基、
- 11) カルボニルアミノ基、または
- 12) アミノカルボニル基を表わし、

R¹²は

- 1) 水素原子、
- 2) C₁~10アルキル基、または
- 3) C₂~10アシル基を表わし、

U³は

- 1) C₁~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基およびNR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁~8アルキル基、
- 2) C₁~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または-NR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₂~8アルケニル基、
- 3) C₁~10アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基または-NR¹³R¹⁴基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₂~8アルキニル基、
- 4) 環4基で置換されているC₁~8アルキル基、または
- 5) 環4基を表わし、

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、または
- 2) C 1～10 アルキル基を表わし、

環1、環2、環3または環4は下記の1)～25)から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよく：

- 1) C 1～10 アルキル基、
- 2) C 2～10 アルケニル基、
- 3) C 2～10 アルキニル基、
- 4) C 1～10 アルコキシ基、
- 5) C 1～10 アルキルチオ基、
- 6) ハロゲン原子、
- 7) 水酸基、
- 8) ニトロ基、
- 9) $-NR^{15}R^{16}$ 基、
- 10) C 1～10 アルコキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 11) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 12) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10 アルコキシ基で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 13) $-NR^{15}R^{16}$ 基で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 14) 環5基、
- 15) $-O-$ 環5基、
- 16) 環5基で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 17) 環5基で置換されたC 2～10 アルケニル基、
- 18) 環5基で置換されたC 2～10 アルキニル基、
- 19) 環5基で置換されたC 1～10 アルコキシ基、
- 20) $-O-$ 環5基で置換されたC 1～10 アルキル基、
- 21) $COOR^{17}$ 基、
- 22) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10 アルコキシ基、
- 23) ホルミル基、

24) ヒドロキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

25) C2～10アシル基、

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して、

1) 水素原子、または

2) C1～10アルキル基を表わし、

環5は下記1)～9)から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく

：

1) C1～10アルキル基、

2) C2～10アルケニル基、

3) C2～10アルキニル基、

4) C1～10アルコキシ基、

5) C1～10アルコキシ基で置換されたC1～10アルキル基、

6) ハロゲン原子、

7) 水酸基、

8) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルキル基、

9) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～10アルコキシ基で置換された
C1～10アルキル基、

環1、環2、環3、環4および環5は、各々独立して

1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環
式炭素環アリール、または

2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原
子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3
～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。

ただし、

1) EがE²を表わし、E²がU¹—U²—U³基を表わし、かつU¹がC2アルキレ
ン基またはC2アルケニレン基を表わすとき、U²は—CHOH—基を表わさず

2) U³が少なくともひとつの水酸基によって置換されたC1～8アルキル基を
表わすとき、U¹—U²はC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わさず

- 3) AがA¹を表わし、かつDがD¹を表わすとき、EはE¹を表わさず、
- 4) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、D¹がCOOH基を表わし、AがA¹を表わし、A¹が直鎖のC2-8アルキレン基を表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC1~4アルキレン基を表わし、かつU³がC1~8アルキル基を表わすとき、U²は単結合、-CH₂-基、-NR¹²-基、またはカルボニル基を表わさず、
- 5) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、D¹がCOOH基を表わし、AがA²を表わし、G¹がC1~4アルキレン基を表わし、G²が-O-基または-NR¹-基を表わし、G³が単結合またはC1~4アルキレン基を表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC1~4アルキレン基を表わし、かつU³がC1~8アルキル基を表わすとき、U²は単結合、-CH₂-基、-NR¹²-基、またはカルボニル基を表わさず、
- 6) Tが酸素原子を表わし、Xが-CH₂-基を表わし、DがD¹を表わし、EがE²を表わし、E²がU¹-U²-U³を表わし、U¹がC2アルキレン基またはC2アルケニレン基を表わし、かつU²が-CO-基を表わすとき、AがA¹を表わさない。)で示される8-アザプロスタグラジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0024】

本明細書中、C1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~10アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

【0025】

本明細書中、C2～8アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

【0026】

本明細書中、C2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～10アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレンおよびテトラメチレン基である。

【0027】

本明細書中、直鎖のC2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよびオクタメチレン基である。

本明細書中、C1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレン基である。

【0028】

本明細書中、直鎖のC2～8アルケニレン基とは、基中に1個または2個の二重結合を有する、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレンおよびオクタジエニレン基である。

本明細書中、C2～4アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテ

ニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、直鎖のC2~4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレン基である。

【0029】

本明細書中、直鎖のC2~8アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有する、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレンおよびオクタジイニレン基である。

本明細書中、C2~4アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基およびそれらの異性体である。

【0030】

本明細書中、C1~10アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1~10アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C3~8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

【0031】

本明細書中、C2~10アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、ビフェニル基とは、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、または4-フェニルフェニル基である。

一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

【0032】

本明細書中、 $-\text{CO}-\text{(NH-アミノ酸残基-CO)}_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}-\text{(CO-アミノ酸残基-NH)}_m-\text{H}$ 基中のアミノ酸とは、天然のアミノ酸または異常アミノ酸を意味し、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 β -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、 $-\text{CO}-\text{(NH-アミノ酸残基-CO)}_m-\text{OH}$ 基、または $-\text{O}-\text{(CO-アミノ酸残基-NH)}_m-\text{H}$ 基には、アミノ基が保護基によって保護されたものも含まれる。

【0033】

本明細書中、環1、環2、または環3によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリールとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペニタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロ pentadien、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペンタレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレン、ヘプタレン、パーキドロヘプタレン、ビフェニレン、 a s-インダセン、 s -インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

【0034】

本明細書中、環1、環2、環3、または環4によって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、ブテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

【0035】

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリ

アゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒ

ドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0036】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0037】

【化22】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【0038】

【化23】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【0039】

【化24】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【0040】

【化25】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0041】

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

非毒性の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

【0042】

塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0043】

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニン酸塩、グルクロロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0044】

一般式(I)で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0045】

一般式(I)で示される本発明化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

一般式(I)中、Aとして好ましくはA¹またはA²であり、特に好ましくはA²である。

【0046】

環1として好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3～10の単環、または2環式炭素環アリール、もしくは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよいC3～10の単環、または2環式ヘテロ環アリールであり、特に好ましくは、一部または全部が飽和されていてもよいC3～7の単環式炭素環アリール、もしくは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素

原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるハテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよいC3～7の単環式ハテロ環アリールである。

【0047】

一般式(I)中、Dとして好ましくはD¹またはD²であり、特に好ましくはD¹である。

D¹として好ましくは-COOH基、または-COOR²である。

D²として好ましくは-COO-Z¹-Z²-Z³である。

Z¹として好ましくはC1～15アルキレン基であり、特に好ましくはC1～8アルキレン基であり、さらに好ましくはC1～4アルキレン基である。

Z²として好ましくは-CO-基、-OCO-基、-COO-基、-CONR¹基、-OCOZR⁷基、-OCOO-基であり、特に好ましくは-OCO-基、-OCOZR⁷基、-OCOO-基である。

Z³として好ましくはC1～15アルキル基、またはC1～10アルコキシ基、C1～10アルキルチオ基、C1～10アルキル-NRZ⁸-基または環Zで置換されたC1～10アルキル基であり、特に好ましくはC4～12アルキル基である。

一般式(I)中、Tとして好ましくは酸素原子、または硫黄原子であり、特に好ましくは酸素原子である。

一般式(I)中、Xとして好ましくは-CH₂-基、-O-基、または-S-基であり、特に好ましくは-CH₂-基である。

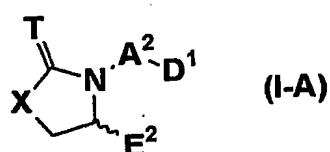
一般式(I)中、Eとして好ましくはE²である。

【0048】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式(I-A)

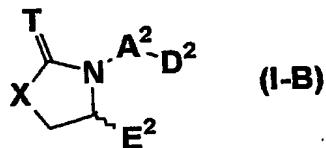
【化26】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

一般式 (I-B)

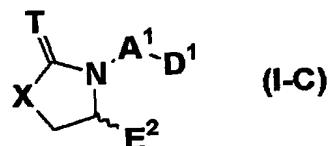
【化27】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-C)

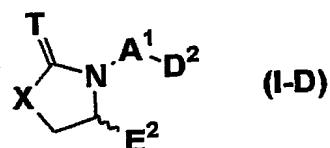
【化28】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-D)

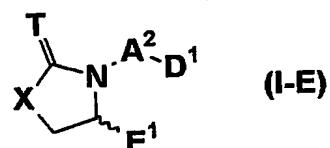
【化29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-E)

【化30】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

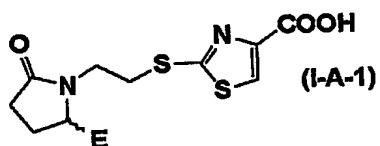
【0049】

本発明の具体的な化合物としては、表1～表6.8で示される化合物、実施例に記載の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

【0050】

【表1】

表1

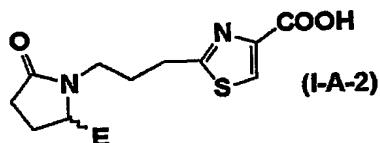


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0051】

【表2】

表2

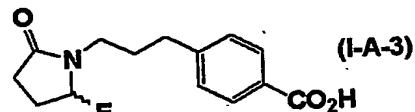


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0052】

【表3】

表3

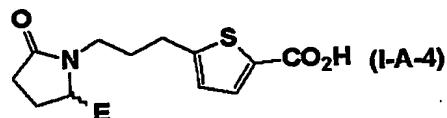


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0053】

【表4】

表4

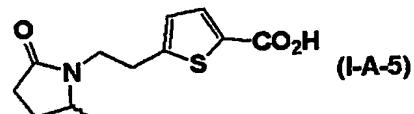


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0054】

【表5】

表5

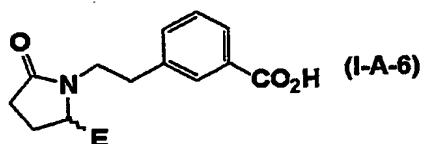


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0055】

【表6】

表6

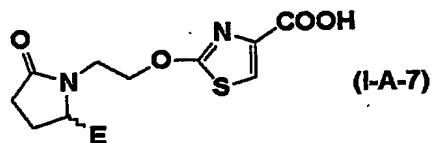


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0056】

【表7】

表7

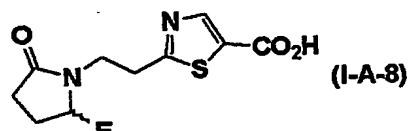


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0057】

【表8】

表8

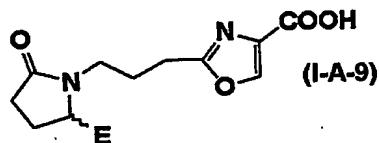


No.	E	No.	E	No.	E
1.		12.		22.	
2.		13.		23.	
3.		14.		24.	
4.		15.		25.	
5.		16.		26.	
6.		17.		27.	
7.		18.		28.	
8.		19.		29.	
9.		20.		30.	
10.		21.		31.	
11.					

【0058】

【表9】

表9

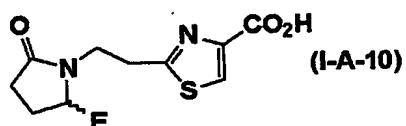


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0059】

【表10】

表10

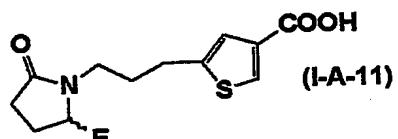


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0060】

【表11】

表11



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0061】

【表12】

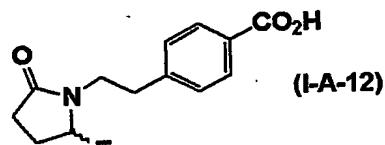


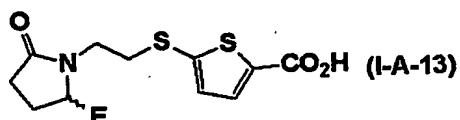
表12

No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0062】

【表13】

表13

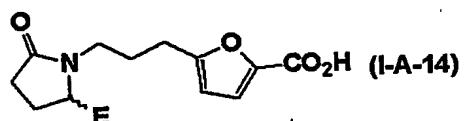


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0063]

【表14】

表14

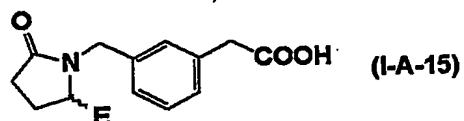


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0064】

【表15】

表15

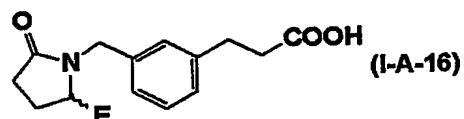


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0065]

【表16】

表16

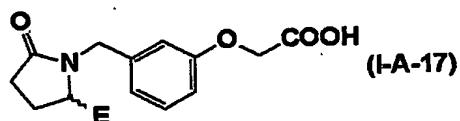


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0066】

【表17】

表17

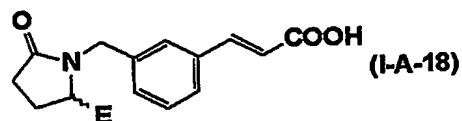


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0067】

【表18】

表18

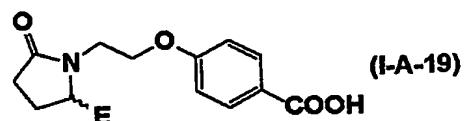


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0068】

【表19】

表19

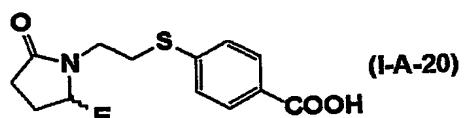


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0069】

【表20】

表20

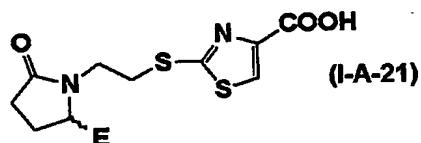


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0070】

【表21】

表21

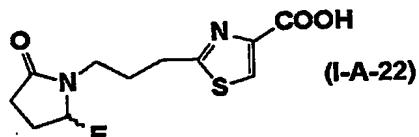


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0071】

【表22】

表22

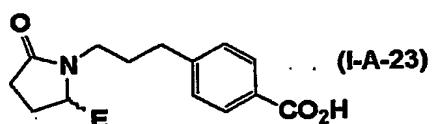


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0072】

[表23]

表23

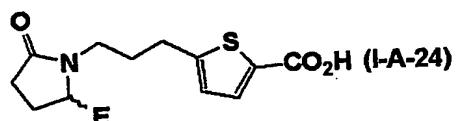


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0073】

【表24】

表24

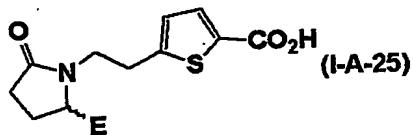


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0074】

【表25】

表25

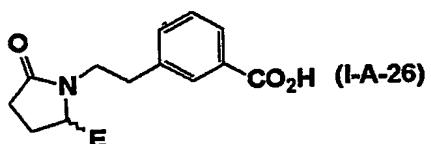


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

[0075]

【表26】

表26

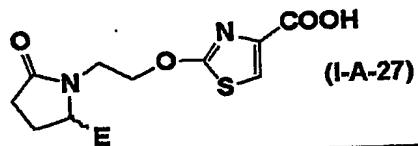


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0076】

【表27】

表27

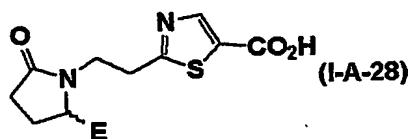


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0077】

【表28】

表28

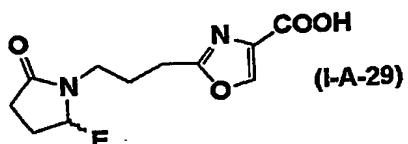


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0078】

【表29】

表29

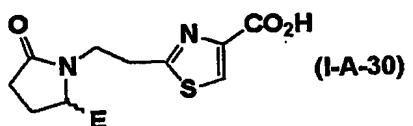


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25			
11					
12					
13					
14					
15					

【0079】

【表30】

表30

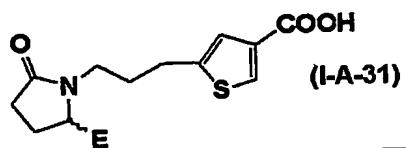


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0080】

【表31】

表31

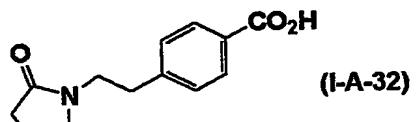


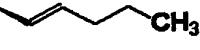
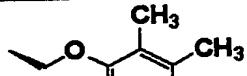
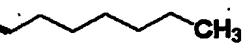
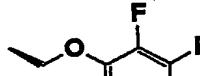
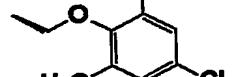
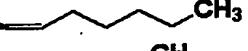
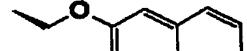
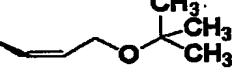
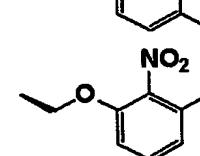
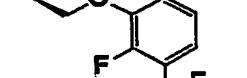
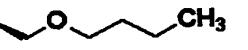
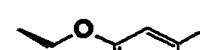
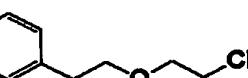
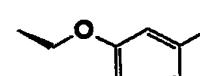
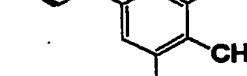
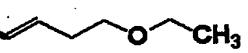
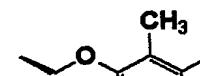
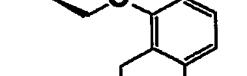
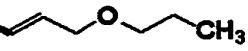
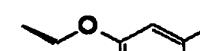
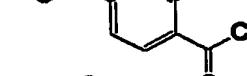
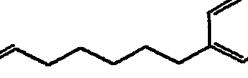
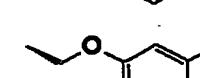
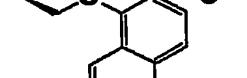
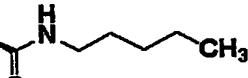
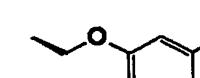
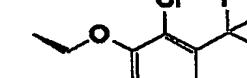
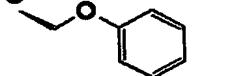
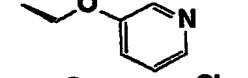
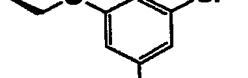
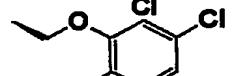
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

[0081]

【表3-2】

表32

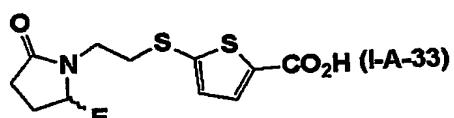


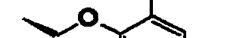
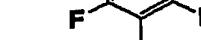
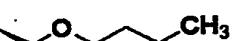
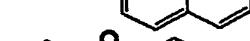
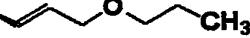
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

[0082]

【表 3 3】

表33

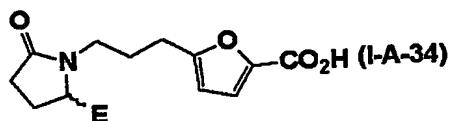


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0083】

【表34】

表34

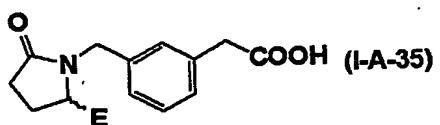


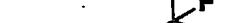
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

[0084]

【表35】

表35

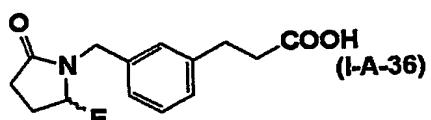


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0085】

【表36】

表36

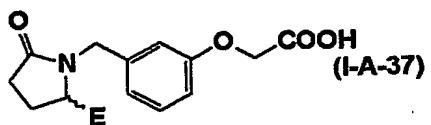


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0086】

【表37】

表37

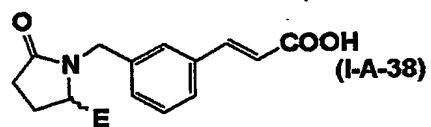


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0087】

【表38】

表38

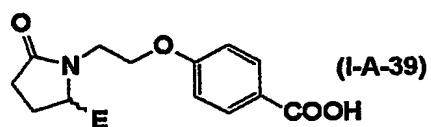


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0088】

【表39】

表39

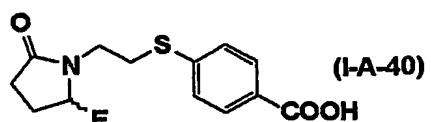


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0089】

【表40】

表40

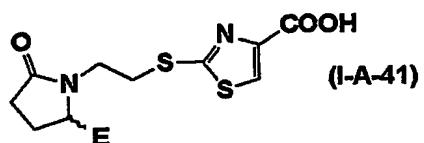


No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

【0090】

【表41】

表41

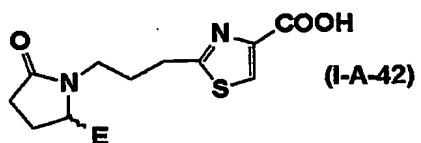


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0091】

【表42】

表42

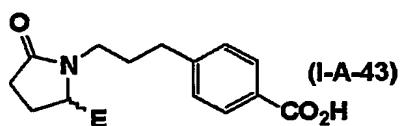


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0092】

【表43】

表43

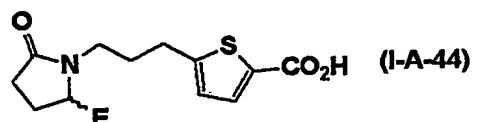


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0093】

【表44】

表44

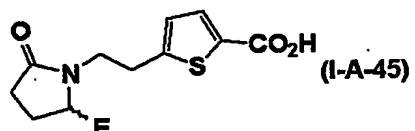


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0094】

【表45】

表45

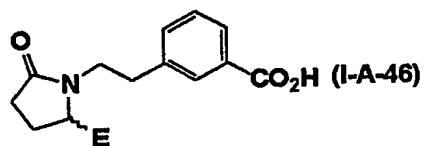


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0095】

【表46】

表46

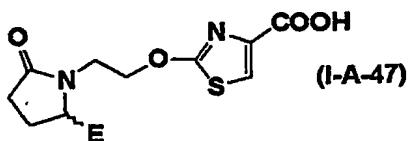


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0096】

【表47】

表47

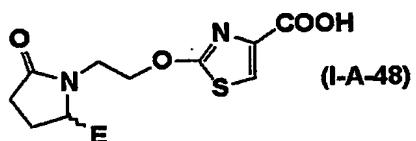


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0097】

【表48】

表48

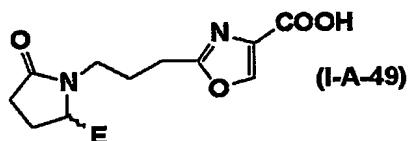


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【00.98】

【表49】

表49

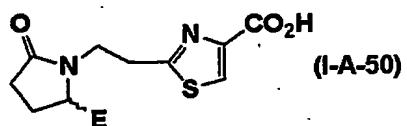


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0099】

【表50】

表50

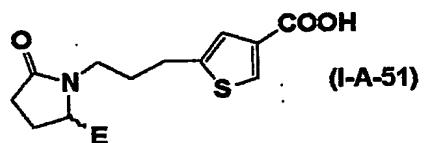


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0100】

【表51】

表51

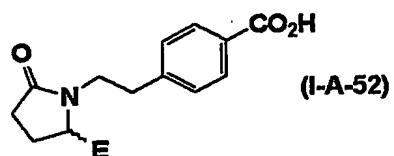


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0101]

【表52】

表52

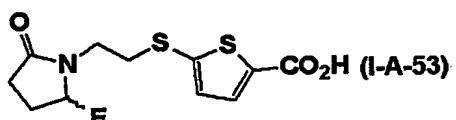


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0102】

【表53】

表53

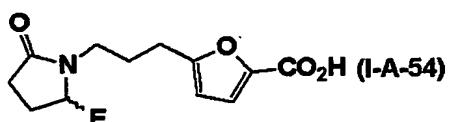


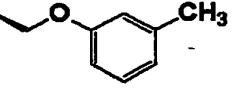
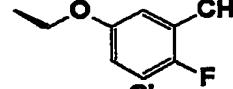
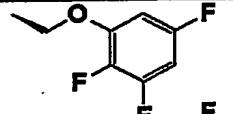
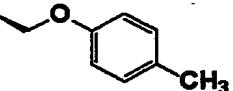
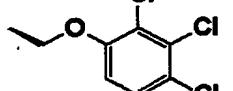
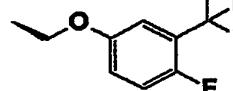
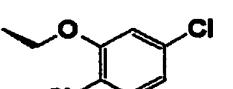
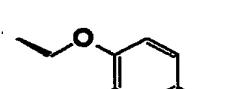
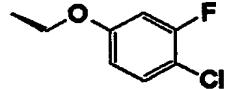
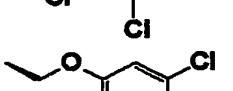
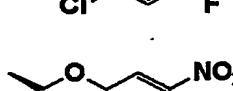
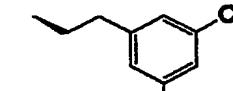
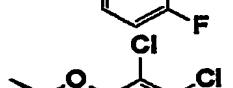
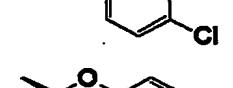
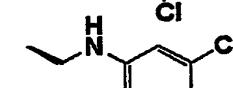
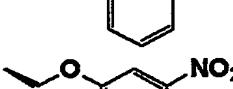
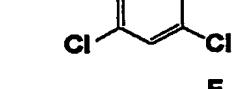
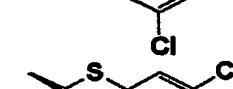
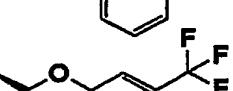
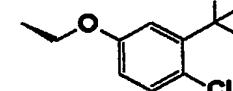
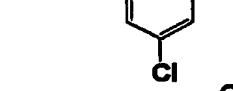
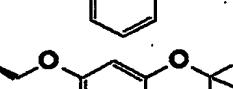
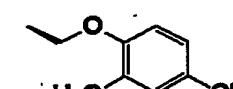
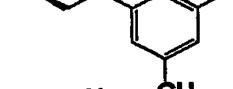
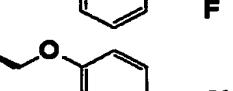
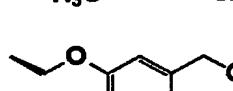
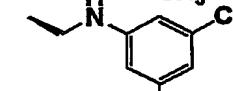
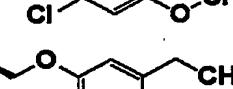
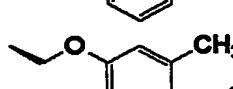
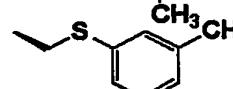
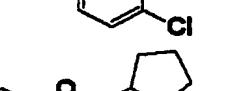
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0103]

【表 5-4】

表54

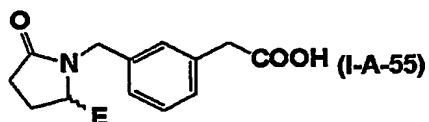


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0104】

【表55】

表55

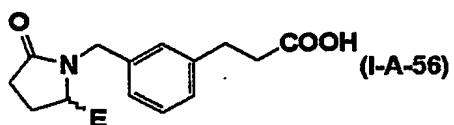


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0105】

【表56】

表56

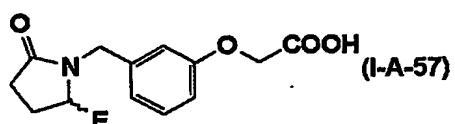


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0106]

【表57】

表57

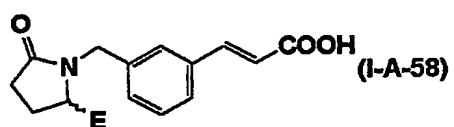


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0107】

【表58】

表58

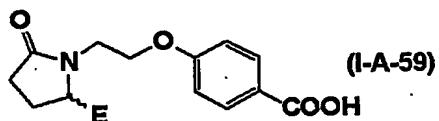


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0108】

【表59】

表59

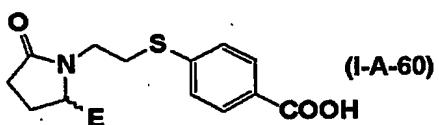


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

【0109】

【表60】

表60

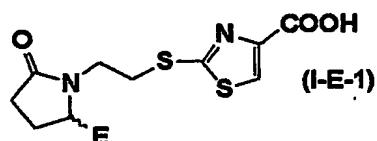


No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

[0110]

【表61】

表61



No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0111】

【表62】

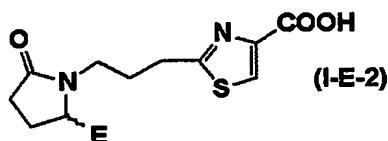


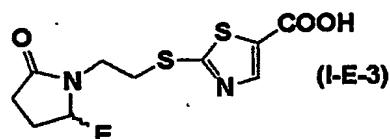
表62

No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0112】

【表63】

表63

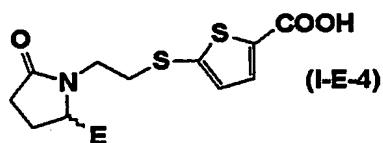


No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

[0113]

【表64】

表64

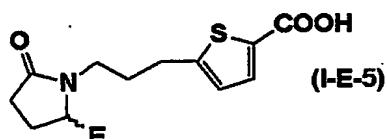


No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0114】

【表65】

表65

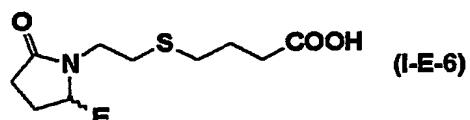


No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0115】

【表66】

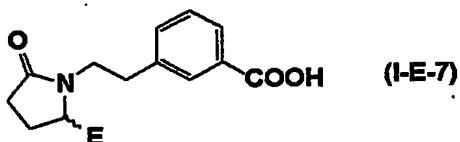
表66



No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0116】

【表67】



No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0117】

【表68】

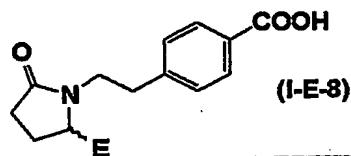


表68

No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

【0118】

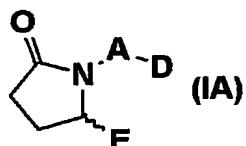
【本発明化合物の製造方法】

一般式（I）で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法により製造することができる。

1) 一般式（I）で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつ、Xが $-CH_2-$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式（IA）

【0119】

【化31】

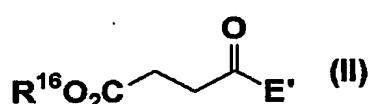


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0120】

一般式（IA）で示される化合物は、一般式（II）

【化32】



(式中、R¹⁶はC1～10アルキル基を表わし、E'はEと同じ意味を表わすが、E'によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式（III）

【0121】

【化33】



(式中、A'およびD'はAおよびDと同じ意味を表わすが、A'およびD'によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すこ

とにより製造することができる。

【0122】

上記還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）中、還元剤（シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム、ピリジンボラン等）の存在下、0～100℃で反応させることにより行うことができる。

【0123】

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0124】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0125】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルソル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸

等) もしくはこれらの混合物(臭化水素／酢酸等)中、0～100℃の温度で行なわれる。

【0126】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0127】

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

【0128】

(6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスфин系試薬(トリフェニルホスфин等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスфинパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)

)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40°Cの温度で行なわれる。

【0129】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって脱保護反応を行なうことができる。

【0130】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0131】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。

【0132】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TB DPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

【0133】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

【0134】

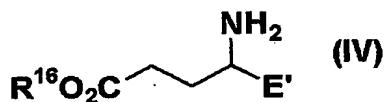
ホルミル基の保護基としては、例えば、アセタール（ジメチルアセタール等）基等が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

【0135】

2) また、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (IV)

【化34】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (V)

【化35】



(式中、 A^{a} は

$\text{A}^{1\text{a}}$ または $\text{A}^{2\text{a}}$ を表わし、

$\text{A}^{1\text{a}}$ は

1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～7アルキレン基、

2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7アルキニレン基を表わし、

$\text{A}^{2\text{a}}$ は $-\text{G}^{1\text{a}}-\text{G}^{2\text{a}}-\text{G}^{3\text{a}}-$ を表わし、

$\text{G}^{1\text{a}}$ は

1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよいC 1～3アルキレン基、

2) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよいC 2~3アルケニレン基、または

3) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよいC 2~3アルキニレン基を表わし、

G^{2a} は G^2 と同じ意味を表わすが、 G^{2a} によって表わされる基に含まれるアミノ基、水酸基およびカルボキシ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

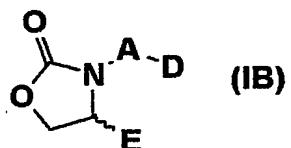
【0136】

還元的アミノ化反応、および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0137】

3) 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが—O—基を表わす化合物、すなわち、一般式(IV)

【化36】

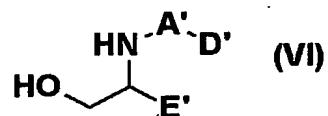


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0138】

一般式(IV)で示される化合物は、一般式(VI)

【化37】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0139】

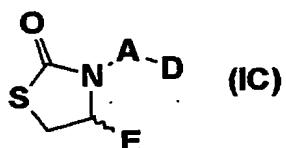
上記環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等）中、塩基（トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等）の存在下、カルボニル化剤（トリホスゲン、1, 1' -カルボニルジイミダゾール（CDI）、ホスゲン等）を、0～50℃で反応させることにより行うことができる。

【0140】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

4) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが-S-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)

【化38】

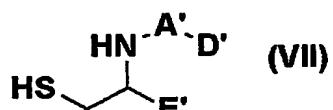


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0141】

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (VII)

【化39】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

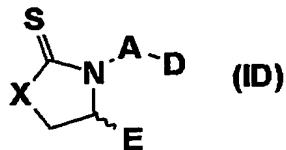
【0142】

環化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0143】

5) 一般式(I)で示される化合物のうち、Tが硫黄原子を表わす化合物、すなわち、一般式(ID)

【化40】

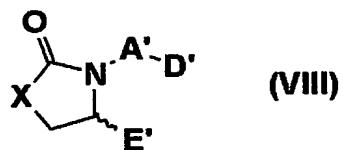


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0144】

一般式(ID)で示される化合物は、一般式(VIII)

【化41】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をチオアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0145】

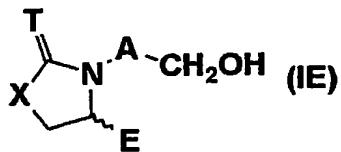
チオアミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、チオン化剤（ローソン試薬（2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド）、五酸化ニリン等）の存在下、0～150°Cで反応させることにより行うことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0146】

6) 一般式(I)で示される化合物のうち、Dが-CH₂OH基を表わす化合物、すなわち、一般式(IE)

【化42】

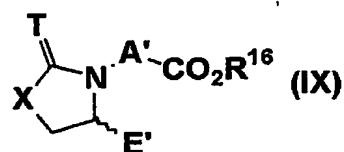


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0147】

一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (IX)

【化43】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0148】

上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）中またはその水溶液中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）の存在下、0～70℃で反応させることにより行うことができる。

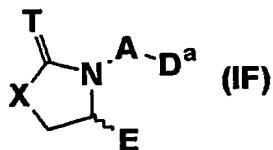
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0149】

7) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Dが $-CONR^3SO_2R^4$ 基、 $-CONR^6R^7$ 基、 $-CONR^6SO_2R^8$ 基、または $-CO-(NH-$ アミノ酸残基 $-CO)_m-OH$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IF)

【0150】

【化44】

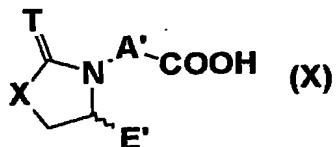


(式中、 D^a は $-CONR^3SO_2R^4$ 基、 $-CONR^6R^7$ 基、 $-CONR^6SO_2R^8$ 基、または $-CO-(NH-\text{アミノ酸残基}-CO)_m-OH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

【0151】

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (X)

【化45】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XI-1)

【化46】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、または一般式 (XI-2)

【化47】



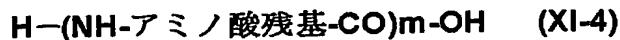
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-3)

【化48】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XI-4)

【化49】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XI-4) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0152】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0153】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と—20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0154】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシリクロライド、メシリクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0155】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0156】

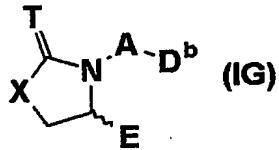
これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0157】

8) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dが-O-（CO-アミノ酸残基-NH）_m-H基または-OCO-R¹⁰基を表わす化合物、すなわち、一般式(IG)

【化50】

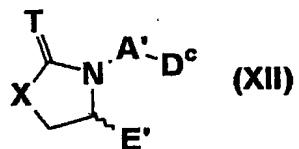


(式中、D^bは-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_m-H基または-OOCO-R¹⁰基を表わし、その他記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0158】

一般式 (IG) で示される化合物は、一般式 (XII)

【化51】



(式中、D^cは-OH基、または-CH₂OH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XIII-1)

【化52】

$\text{HO}-(\text{CO-アミノ酸残基-NH})_m-\text{H}$ (XIII-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XIII-1) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物、または一般式 (XIII-2)

【化53】

$\text{HO}_2\text{C}-\text{R}^{10}$ (XIII-2)

(式中、R¹⁰は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0159】

エステル化反応は公知であり、例えば、

(1) 酸ハライドを用いる方法、

- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0160】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と一緒に20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと一緒に20℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0161】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシリクロライド、メシリクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と一緒に20℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと一緒に20℃で反応させることにより行なわれる。

【0162】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、

縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0163】

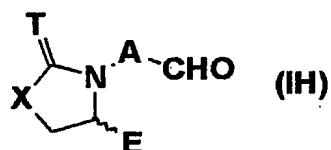
これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0164】

9) 一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Dがホルミル基を表わす化合物、すなわち、一般式（IH）

【化54】

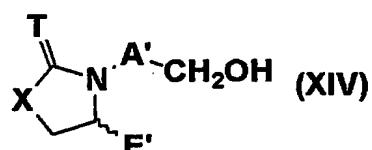


（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0165】

一般式（IH）で示される化合物は、一般式（XIV）

【化55】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を酸化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0166】

この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、
- (2) デスマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法等が挙げられる。

【0167】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン等）中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを−78℃で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン（トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセーベン等）と−78～20℃で反応させることにより行なわれる。

【0168】

(2) デスマーチン試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール等）中、デスマーチン試薬（1,1,1-トリエトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オノン）の存在下、塩基（ピリジン等）の存在下または非存在下、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0169】

(3) テンポ試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等）中またはそれらの混合溶媒中、テンポ試薬（2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル）および再酸化剤（過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、ヨードベンゼンジアセテート、ボタシウムパーオキシモノスルフェート（オキソン；商品名）等）の存在下、四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムプロミド等）の存在下または非存在下、無機塩（臭化ナトリウム、臭化カリウム等）の存在下または非存在下、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等）の存在下または非存在下、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等）

ウム等)の存在下または非存在下、20~60°Cで反応させることにより行なわれる。

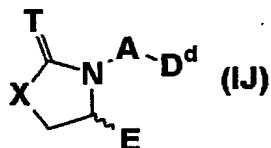
【0170】

酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ酸化、PCCによる酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989), page 604-614)に記載されたものが用いられる。

【0171】

10) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Dが $-COOR^2$ 基、 $-C$
 $OO R^9$ 基、または $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式(IJ)

【化56】

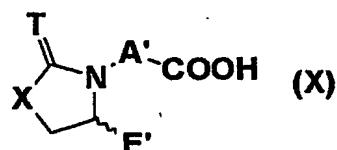


(式中、 D^d は $-COOR^2$ 基、 $-COOR^9$ 基、または $-COO-Z^1-Z^2-Z^3$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

【0172】

すなわち、一般式(IJ)で示される化合物は、一般式(X)

【化57】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(XV-1)

【化58】

$R^{17}-R^2$ (XV-1)

(式中、R¹⁷は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(XV-2)

【化59】

 $R^{17}-R^9$ (XV-2)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(XV-3)

【化60】

 $R^{17}-Z^{1a}-Z^{2a}-Z^{3a}$ (XV-3)

(式中、Z^{1a}、Z^{2a}およびZ^{3a}はZ¹、Z²およびZ³とそれぞれ同じ意味を表わすが、Z^{1a}-Z^{2a}-Z^{3a}基によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0173】

一般式(XV-1)、(XV-2)および(XV-3)において、R¹⁷が水酸基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行うことができる。

一般式(XV-1)、(XV-2)および(XV-3)において、R¹⁷がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は、例えば、有機溶媒(ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)の存在下、0~150°Cで反応させることにより行うことができる。

【0174】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

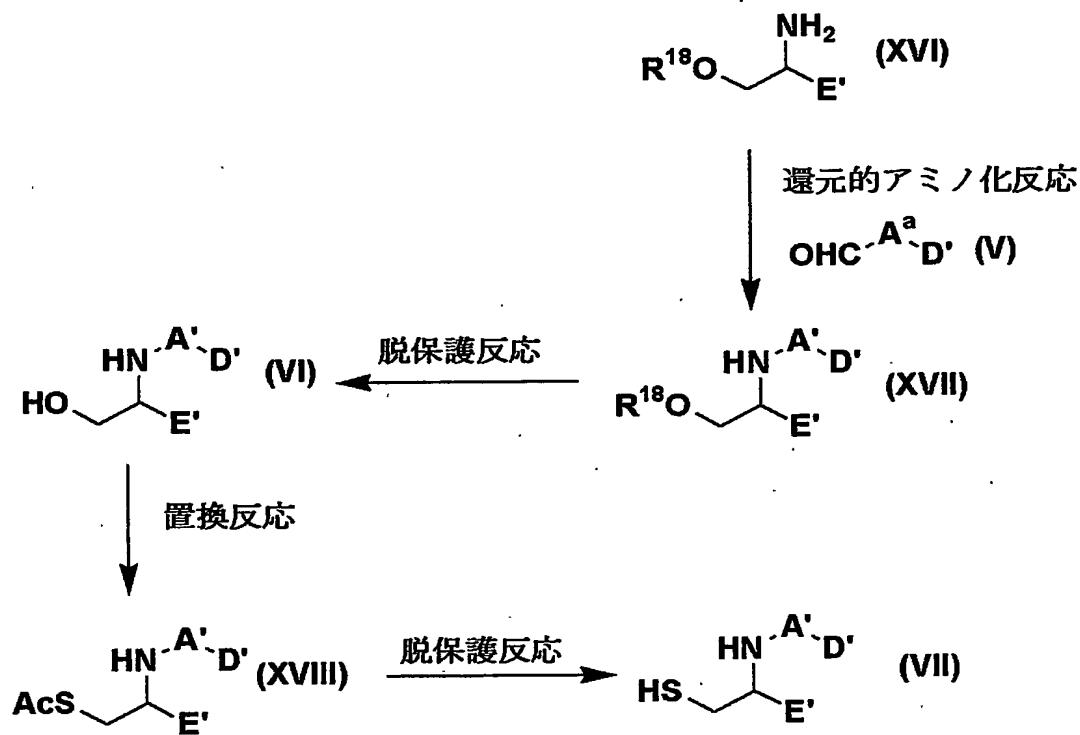
一般式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XI-1)、(XI-2)、(XI-3)、(XI-4)、(XIII-1)、(XIII-2)、(XV-1)および(XV-2)で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、一般式(VI)および(VII)で示される化合物は以下の反応工程式に

示される方法により製造することができる。

【0175】

【化61】

反応工程式

【0176】

反応工程式中、 R^{18} は水酸基の保護基を表わし、Acはアセチル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式中、出発原料として用いる一般式 (XVI) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0177】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0178】

【本発明化合物の薬理活性】

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

【0179】

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス E P₁、E P₂、E P_{3α}、E P₄) をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5 mg / ml) 、³H-PGE₂を含む反応液 (200 μl) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0180】

Kd値は、Scatchard plotsから求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 μM) の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。本発明化合物による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂ (2.5 nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：リン酸カリウム (10 mM, pH 6.0), EDTA (1 mM), MgCl₂ (1.0 mM), NaCl (0.1M)。

【0181】

各化合物の解離定数Ki (μM) は次式により求めた。

【数1】

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / Kd));$$

実施例4 (1) の化合物のマウスE P₂受容体に対する結合活性 (Ki値) は1.4 nMであった。

【0182】

【毒性】

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0183】

【医薬品への適用】

本発明化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP₂に対する結合が強く、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられているため、EP₂受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、縫内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、循環器系疾患（高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Sti11）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および／または治療に有用であると考えられる。さらに、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

【0184】

また、一般式（I）で示される化合物の中には、EP₂受容体に結合し、かつEP₄受容体にも結合する化合物も含まれている。EP₄受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫

、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（S t i l l）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、E P₄受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、E P₄受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考えられる。また、E P₄受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

【0185】

さらに、E P₄受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

- 1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、
- 2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リューマチ性骨粗鬆症等）、
- 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

【0186】

また、E P₄は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、E P₄受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

EP₂およびEP₄両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患に対して相加または相乗効果が期待できる。

【0187】

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0188】

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

【0189】

上記併用剤により予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式（I）で示される化合物の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミンD製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミンK製剤、カテプシンK阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

【0190】

例えば、一般式（I）で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および／または喘

息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、ステロイド剤、 β 作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターーゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生素質等が挙げられる。

【0191】

例えば、一般式(I)で示される化合物の月経困難症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、鎮痛剤(非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤等)、経口避妊薬、ホルモン製剤、鎮痙剤、 β 作動薬、パソプレシンV1a拮抗剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、局所麻酔薬、カルシウムチャネル拮抗剤、カリウムチャネル遮断薬、ロイコトリエン遮断薬、平滑筋弛緩剤、血管拡張薬等が挙げられる。

【0192】

例えば、一般式(I)で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤等が挙げられる。

【0193】

例えば、一般式(I)で示される化合物の勃起不全に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ5阻害剤等が挙げられる。

例えば、一般式(I)で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エラスターーゼ阻害剤等が挙げられる。

【0194】

例えば、一般式（I）で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、エラスターーゼ阻害剤、インターロイキン8拮抗剤等が挙げられる。

【0195】

例えば、一般式（I）で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0196】

例えば、一般式（I）で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンII拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ4阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

【0197】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay 19-8004、NIK-616、シロミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ5阻害剤としては、例えば、シルデナフィル等が挙げられる。

【0198】

ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロネートナトリウム、クロドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、

オルバドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

【0199】

カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

【0200】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酔酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酔酸ヒドロコルチゾン、酔酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酔酸クロベタゾン、ブレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【0201】

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロブレドン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリ

アムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸バラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0202】

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネット、モメタゾンフランカルボネット、プラスチロンスルホネット、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネット、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネット等が挙げられる。

【0203】

β 作動薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R、R-フォルモテロール、イソクスプリン、メタプロテレノール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

【0204】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、ブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

【0205】

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマト

ロパン、ドミトロパンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0206】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0207】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【0208】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシリ酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

【0209】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキソール徐放剤、メチルシスティン塩酸塩、アセチルシスティン、塩酸L-エチルシスティン、チロキサポール等が挙げられる。

成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子(FGF)、血管内皮成長因子(VEGF)、肝細胞成長因子(HGF)、インシュリン様成長因子(IGF-1)等が挙げられる。

【0210】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナブロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬、ブロムフェナク、フェナメート、スリンダク、ナブメトン、ケトロラク等が挙げられる。

【0211】

COX阻害剤としては、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ等が挙げられる。

鎮痙剤としては、例えば、スコポラミン等が挙げられる。

パソプレシンV1a拮抗剤としては、例えば、レルコバプチン等が挙げられる

【0212】

プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロ

フェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネット、ザルトプロフェン、プラノプロフェン、当帰芍薬散、芍薬甘草湯等が挙げられる。

【0213】

局所麻酔薬としては、例えば、塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、メピバカイン、エチドカイン、ブピバカイン、塩酸-2-クロロブチロカインなどが挙げられる。

カルシウム拮抗剤としては、例えば、ニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレングリピン、塩酸ベブリジル、ペシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン、イスラジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニカルジピン等が挙げられる。

【0214】

カリウムチャネル遮断薬としては、例えば、ドフェチリド、E-4031、アルモカラント、セマチリド、アムバシリド、アジミリド、テジサミル、RP58866、ソタロール、ピロキシカム、イブチリド等が挙げられる。

血管拡張薬としては、例えば、ニトログリセリン、イソソルビドジニトレート、一硝酸イソソルビド等が挙げられる。

【0215】

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

【0216】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0217】

本発明で用いる一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0218】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1ngから100mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1ngから10mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0219】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0220】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0221】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロ

ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

【0222】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、温潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有してもよい。

【0223】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、温布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

【0224】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワ

レン等)、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものを単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0225】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものを単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0226】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものを単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0227】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、潤滑剤(尿素、グリセリン、プロピ

レングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものを単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0228】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、およびかぶれ防止剤から選ばれるものを単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0229】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるものの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0230】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0231】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせ

が用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0232】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0233】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0234】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0235】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等

)、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0236】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0237】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【局所への適用】

本発明の局所投与としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位へ本発明化合物を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

【0238】

本発明の持続性製剤としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位で、本発明化合物を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

【0239】

本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医

薬組成物である。

【0240】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸ーグリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ α -シアノアクリル酸エステル、ポリ β -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ γ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリL-アラニンを1種類で、または2種以上混合して使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸ーグリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸ーグリコール酸共重合体である。

【0241】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸ーグリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50(W/W)が好ましく、特に約90/10から50/50(W/W)が好ましい。乳酸ーグリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸ーグリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

【0242】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーキューションクロマトグラフィー(GPC)で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式（I）で示される化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍（重量比）の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍（重量比）、さらに好ましくは約1ないし100倍（重量比）の量で用いるのがよい。

【0243】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルは、例えば水中乾燥法（例えば、o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法（o/w法）と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

【0244】

（1）水中乾燥法（o/w法） 本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノカプセルの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が120℃以下であることが好ましい。有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、脂肪族エステル（例、酢酸エチル等）、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類（アセトン等）等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約0.01～約80%（v/w）から選ばれる。好ましくは約0.1～約70%（v/w）、さらに好ましくは約1～約60%（v/w）である。

【0245】

このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における

る作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001%～約90% (w/w)、好ましくは約0.01%～約80% (w/w)、さらに好ましくは約0.3～30% (w/w)である。

【0246】

次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いてo/wエマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10,000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2倍～約5,000倍から選ばれる。特に好ましくは、約5倍～約2,000倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定なo/wエマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好ましくは約0.001%～約20% (w/w)である。さらに好ましくは約0.01%～約10% (w/w)、特に好ましくは約0.05%～約5% (w/w)である。

【0247】

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。その方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤(マンニトール、ソルビトール、ラクトース等)を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記したo/w法においては、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわちs/o/w法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

【0248】

(2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物と一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置(噴霧乾燥機)の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/wエマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤(マンニトール、ラクトース、ゼラチン等)の水溶液を別ノズルより噴霧する事も有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行う。

【0249】

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物と一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物と一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤(セルロース類、ポリカーボネート類等)を加えて、ゲル化したもの等がある。

【0250】

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

【0251】

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤(例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等)などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる

。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール812等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

【0252】

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1～約300μmの範囲が挙げられる。好ましくは、約1～150μm、さらに好ましくは、約2～100μmの範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0253】

本発明の医薬組成物は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週間から3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

【0254】

本発明の医薬組成物の投与量は、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する場合、1回当りの投与量として、成人（体重50kg）当たり、有効成分として約0.001mgから500m

g、好ましくは約0.01mgから50mgを1週間ないし3カ月に1回投与すればよい。

【0255】

【実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0256】

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

なお、THPはテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表わす。

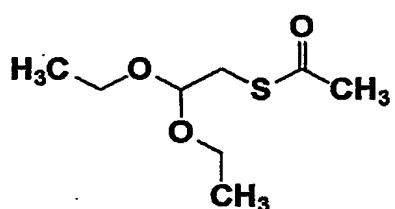
また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマトグラフィーで、R_f値が、より小さい化合物を「高極性体」、より大きい化合物を「低極性体」として示すことがある。

【0257】

参考例1

S-(2, 2-ジエトキシエチル) エタンチオエート

【化62】



アルゴン雰囲気下、ジメチルホルムアミド(20mL)中、2-ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール(7.29g)とチオ酢酸カリウム(4.23g)を混合し、50°Cで5時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(7.10g)を得た。

【0258】

TLC : R_f 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

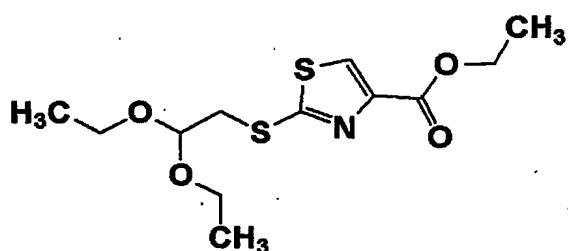
NMR (CDCl₃) : δ 4.43 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 4H), 3.04 (d, J=5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0259】

参考例2

2-(2, 2-ジエトキシエチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化63】



参考例1で製造した化合物 (1.76 g)、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.80 g) およびトリブチルホスフィン (0.19 mL) のエタノール (10 mL) 溶液に、冰冷下で炭酸カリウム (1.57 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、標題化合物を得た。得られた化合物は精製することなく次の反応に用いた。

【0260】

TLC : R_f 0.40 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

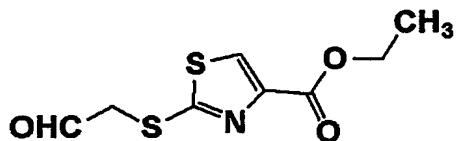
NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 4.77 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.79-3.54 (m, 4H), 3.47 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

【0261】

参考例3

2-(ホルミルメチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化64】



参考例2で製造した化合物をエタノール(15mL)に溶解し、2N塩酸(5.7mL)を加え、60°Cで3時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(714mg)を得た。

【0262】

TLC: R_f 0.20 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1);

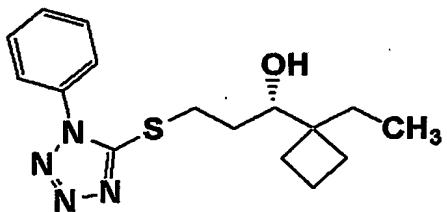
NMR(CDCl₃): δ 9.72 (t, J=2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J=2.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

【0263】

参考例4

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)プロパン-1-オール

【化65】



(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-ジオール(8.90g)のトルエン(110mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムクロライド(1.56g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(170mL)を加えた。この反応溶液に、トシリクロライド(11.3g)を内温25°C前後で加え、25°Cで1時間攪拌した。反応溶液に1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(11.0g)を加え、60°Cで1時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え、分離し

た。水層を *t*-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (17.9 g) を得た。

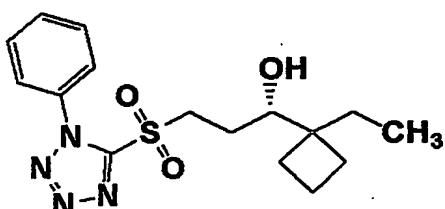
TLC : R_f 0.67 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0264】

参考例5

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルスルホニル)プロパン-1-オール

【化66】



参考例4で製造した化合物 (17.9 g) のメタノール (225 mL) 溶液に、室温でオキソン (OXONE) (52.0 g) を水 (225 mL) に溶かした溶液を加え、60°Cで8時間攪拌した。冷却後、この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (19.7 g) を得た。

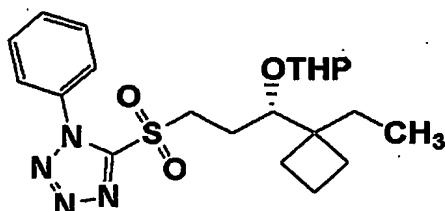
TLC : R_f 0.78 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

【0265】

参考例6

(1S)-1-(1-エチルシクロブチル)-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルスルホニル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロパン

【化67】



アルゴン雰囲気下、参考例5で製造した化合物(19.7g)および2,3-ジヒドロ-2H-ピラン(5.68g)の塩化メチレン(100mL)溶液に、氷冷下、p-トルエンスルホン酸1水和物(54mg)を加え、0°C~10°Cで2時間攪拌した。この反応溶液にトリエチルアミン(1mL)を加えた後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1→4:1)で精製して下記物性値を有する標題化合物(15.3g)を得た。

【0266】

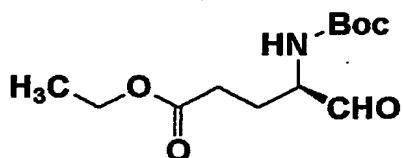
TLC: R_f 0.50 and 0.45 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.80-7.50 (m, 5H), 4.65 (m, 0.3H), 4.44 (m, 0.7H), 4.05-3.40 (m, 5H), 2.30-1.35 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

【0267】

参考例7

(4R)-4-ホルミル-4-t-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・エチルエステル

【化68】



アルゴン雰囲気下、(4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシペンタン酸・エチルエステル(1.62g)およびジイソプロピルエチルアミン(6.5mL)のジメチルスルホキシド-酢酸エチル混合溶液(1:1, 40mL)に、氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体(2.96g)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。この反応溶液を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(1.65g)を得た。

【0268】

TLC: R_f 0.25 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1);
 NMR (CDCl₃): δ 9.60 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J=7

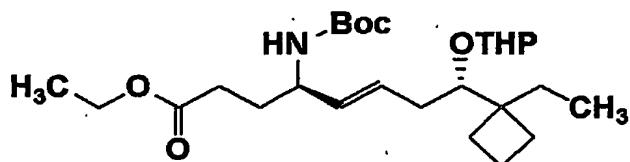
.2 Hz, 3H)。

【0269】

参考例8

(4 R, 5 E, 8 S) -4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-8-(1-エチルシクロブチル)-8-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)オクト-5-エン酸・エチルエステル

【化69】



アルゴン雰囲気下、参考例6で製造した化合物(4.31 g)の無水1, 2-ジメトキシエタン(30 ml)溶液に、-78°Cで0.5Mカリウムビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン溶液(18.6 ml)を滴下し、1時間同温度で攪拌した。この反応溶液に参考例7で製造した化合物(1.65 g)の1, 2-ジメトキシエタン溶液(10 ml)を滴下し、2時間かけて0°Cまで昇温した。この反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1)で精製して下記物性値を有する標題化合物(1.20 g)を得た。

【0270】

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

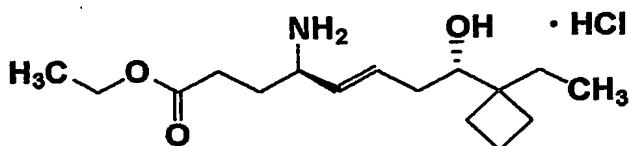
NMR(CDCl_3): δ 5.85-5.55 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.45-1.40 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

【0271】

参考例9

(4 R, 5 E, 8 S) -4-アミノ-8-(1-エチルシクロブチル)-8-ヒドロキシオクト-5-エン酸・エチルエステル・塩酸塩

【化70】



参考例8で製造した化合物(172mg)のエタノール(2ml)溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液(0.5ml)を加え、室温で8時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、標題化合物(120mg)を得た。

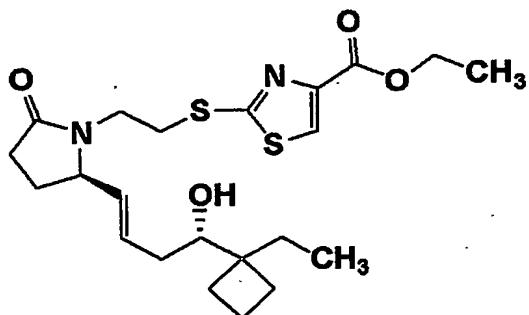
TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

【0272】

実施例1

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化71】



アルゴン雰囲気下、参考例9で製造した化合物(120mg)および参考例3で製造した化合物(102mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(116mg)を加え、室温で終夜攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、下記物性値を有する本発明化合物(93mg)を得た。

【0273】

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.82 (dt, $J=15.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.50-1.55 (m, 13H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0274】

実施例1(1)～1(16)

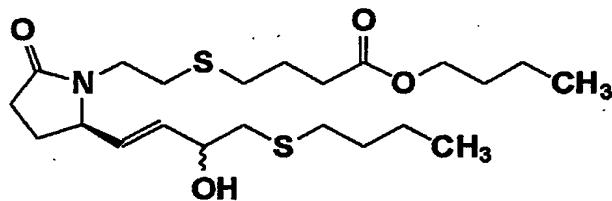
参考例3で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、および参考例9で製造した化合物またはその代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0275】

実施例1(1)

(13E)-20-メチル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5, 17-ジシア
-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

【化72】



【0276】

高極性体

TLC: R_f 0.40 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl_3) : δ 5.73 (dd, $J=15.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J=15.3, 8.1$ Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80-2.20 (m, 13H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.67-1.32 (m, 8H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

なお、15位の立体は決定していないが、単一の化合物である。

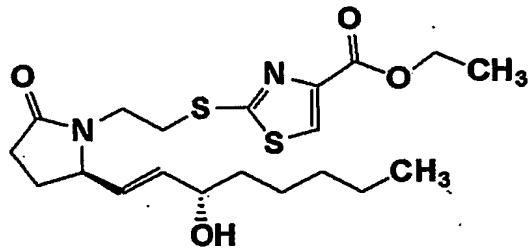
【0277】

実施例1(2)

(13E, 15 α)-15-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾ

ール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化73】



【0278】

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル) ;

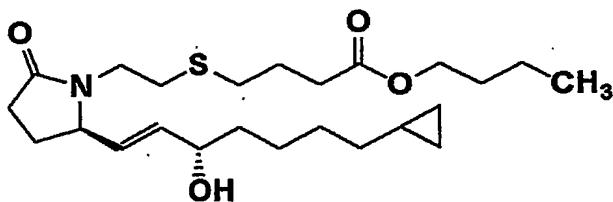
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.78 (dd, $J=15.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.95 (bs, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.20 (m, 11H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0279】

実施例1 (3)

(13E, 15 α)-20, 20-エタノ-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

【化74】



【0280】

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル) ;

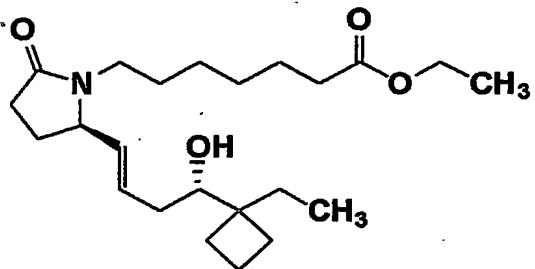
NMR (CDCl_3) : δ 5.74 (dd, $J=15.9, 6.0$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J=15.9, 8.4$ Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.20 (m, 9H), 1.98-1.18 (m, 16H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H)。

【0281】

実施例1(4)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-
20-ノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

【化75】



【0282】

TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル);

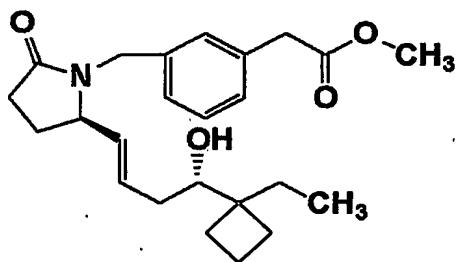
NMR (CDCl_3): δ 5.77 (dt, $J=15.3, 7.2$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 23H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0283】

実施例1(5)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-
2, 7-(1, 3-インターフェニレン)-3, 4, 5, 6, 20-ペンタノル
-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化76】



【0284】

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール = 9 : 1);

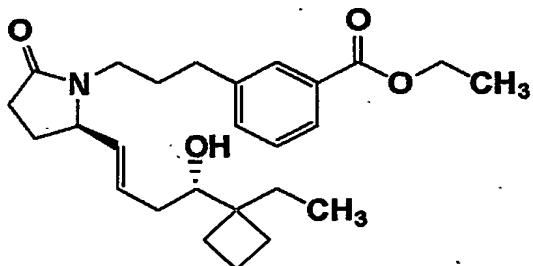
NMR (CDCl_3) : δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.70 (dt, $J=15.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (d d, $J=9.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.55-1.35 (m, 14H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0285】

実施例1(6)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

【化77】



【0286】

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

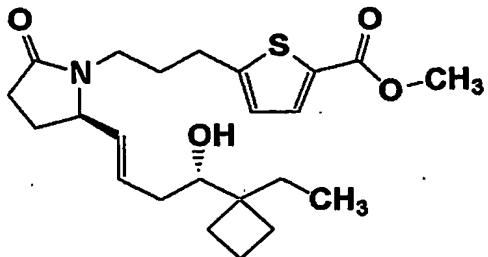
NMR (CDCl_3) : δ 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.35 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 2.05-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0287】

実施例1(7)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化78】



【0288】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

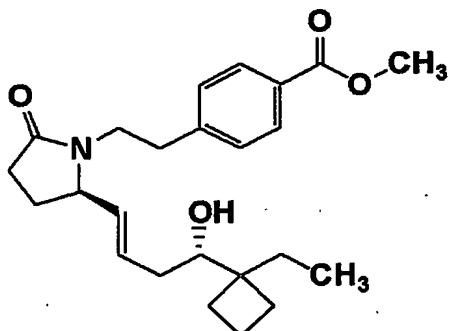
NMR (CDCl_3) : δ 7.61 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.36 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.37 (m, 13H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0289】

実施例1 (8)

(13E, 16 α) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化79】



TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル)。

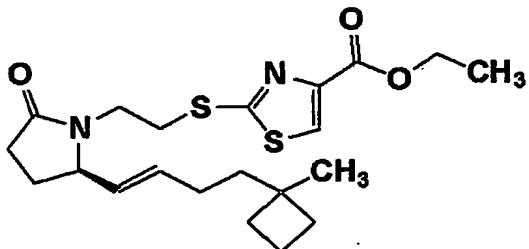
【0290】

実施例1 (9)

(13E) - 17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チ

ア-8-アザプロスト-13-エン

【化80】



【0291】

TLC : Rf 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

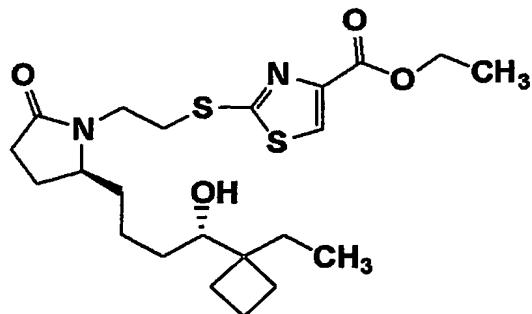
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04-1.48 (m, 8H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.05 (s, 3H)。

【0292】

実施例1 (10)

(16 α) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化81】



【0293】

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.01 (s, 1H), 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 2.46-2.09 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 16H), 1.3

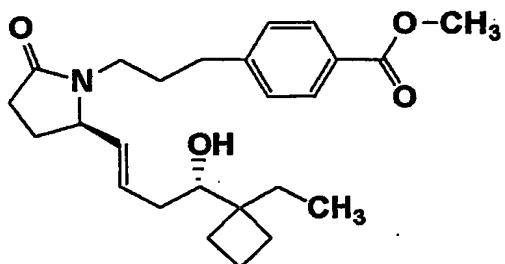
9 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0294】

実施例1(11)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化82】



【0295】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

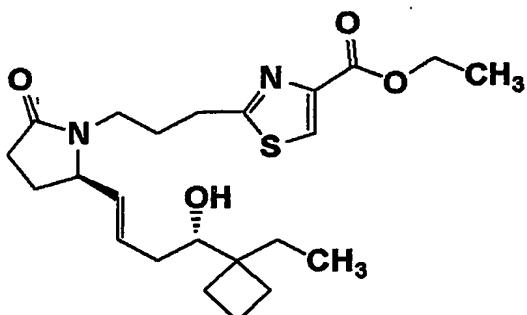
NMR ($CDCl_3$) : δ 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.69 (d t, J=15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0296】

実施例1(12)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

【化83】



【0297】

TLC : R_f 0.14 (酢酸エチル) ;

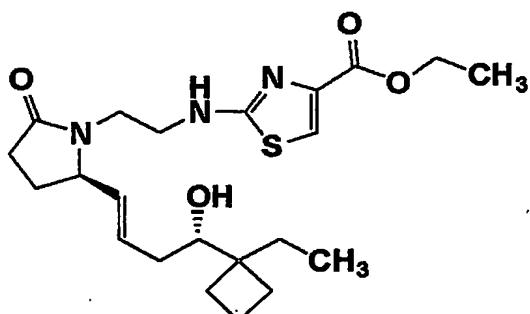
NMR (CDCl₃) : δ 8.04 (s, 1H), 5.78 (dt, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.50-1.55 (m, 17H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0298】

実施例1 (13)

(13E, 16α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-13-エン

【化84】



【0299】

TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.37 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.81 (dt, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H)

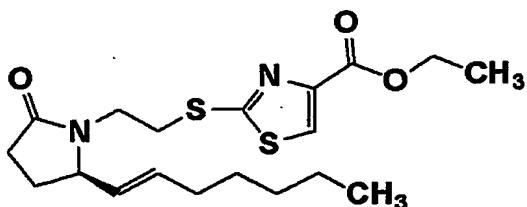
, 3.66-3.40 (m, 5H), 2.50-1.60 (m, 14H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0300】

実施例1(14)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化85】



【0301】

TLC:Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

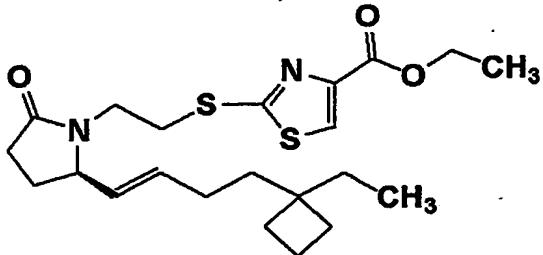
NMR: δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J=15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J=13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J=13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0302】

実施例1(15)

(13E)-17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化86】



【0303】

TLC: Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

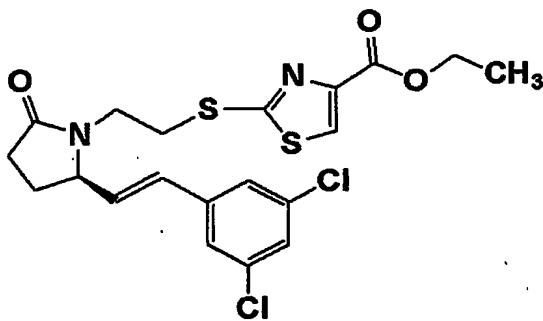
NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 5.69 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (dt, $J=3.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.47-1.32 (m, 8H), 0.74 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0304】

実施例1(16)

(13E)-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化87】



【0305】

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=15.9$, 1H), 6.04 (dd, $J=15.9, 9.0$ Hz, 1H), 4.47-4.34 (m

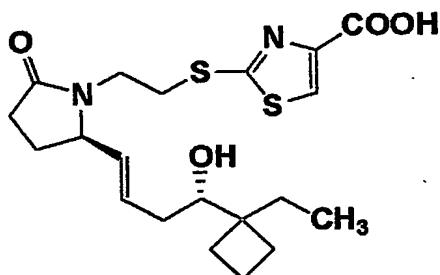
, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.28 (m, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0306】

実施例2

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザブロスト-13-エン

【化88】



実施例1で製造した化合物(93mg)のエタノール(2mL)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応溶液に塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)で精製して、下記物性値を有する本発明化合物(78mg)を得た。

【0307】

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール=4:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.08 (brs, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-2.50 (br, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 12H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0308】

実施例2(1)~2(16)

実施例1で製造した化合物の代わりに実施例1(1)~1(16)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化

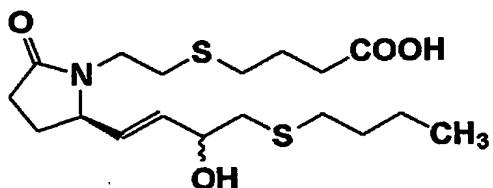
合物を得た。

【0309】

実施例2(1)

(13E)-20-メチル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5, 17-ジチア
-8-アザプロスト-13-エン酸

【化89】



【0310】

高極性体

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 5.75 (dd, $J=15.6, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.63 (dd, $J=15.6, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.23-2.20 (m, 16H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

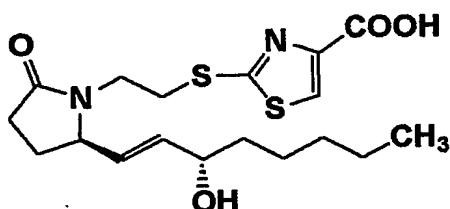
なお、15位の立体は決定していないが、单一の化合物である。

【0311】

実施例2(2)

(15 α , 13E)-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロ
スト-13-エン

【化90】



【0312】

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.10 (s, 1H), 5.80 (dd, J=15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, J=15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30-3.77 (m, 5H), 3.60-3.29 (m, 3H), 2.58-2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0313】

実施例2(3)

(15α, 13E)-20, 20-エタノ-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

【化91】



【0314】

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

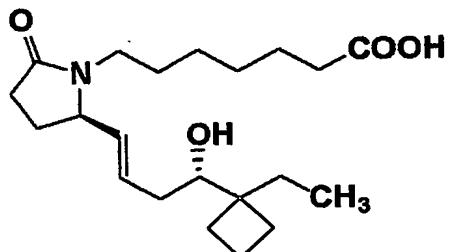
NMR (CDCl₃) : δ 5.73 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J=15.3, 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30-2.78 (m, 2H), 2.75-2.20 (m, 10H), 1.98-1.67 (m, 3H), 1.62-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.02 (m, 2H)。

【0315】

実施例2(4)

(13E, 16α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化92】



【0316】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

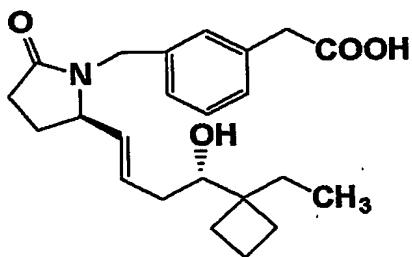
NMR (CDCl_3) : δ 5.79 (dt, $J=15.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.58 (dd, $J=9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 24H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0317】

実施例2(5)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-2, 7-(1, 3-インターフェニレン)-3, 4, 5, 6, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化93】



【0318】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

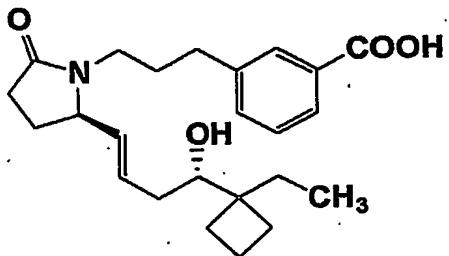
NMR (CDCl_3) : δ 7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.71 (dt, $J=15.3, 7.2$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.50-3.00 (br, 2H), 3.86 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=9.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.55-1.50 (m, 13H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0319】

実施例2(6)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化94】



【0320】

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

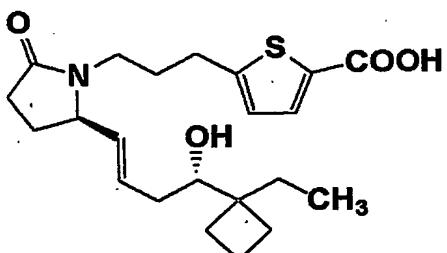
NMR (CDCl_3) : δ 7.93 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.36 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.55-2.12 (m, 4H), 2.08-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.8$ Hz, 3H)。

【0321】

実施例2(7)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化95】



【0322】

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

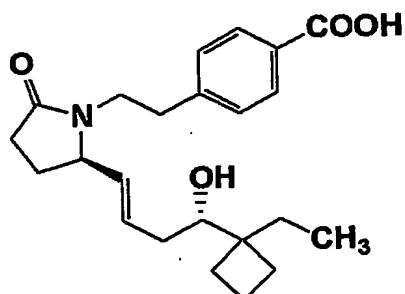
NMR (CDCl_3) : δ 7.68 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 5.36 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.86 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.55-2.18 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0323】

実施例2(8)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化96】



【0324】

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸 = 100 : 1) ;

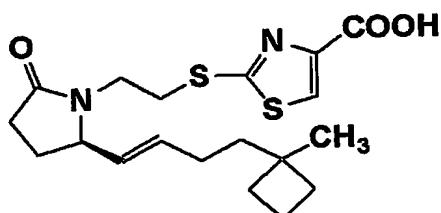
NMR ($CDCl_3$): δ 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J=15.3, 8.1, 6.6$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 13H), 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0325】

実施例2(9)

(13E) -17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化97】



【0326】

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

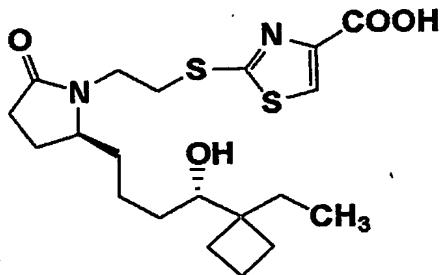
NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 5.74 (dt, $J=15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=15.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.53-2.15 (m, 3H), 2.09-1.53 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。

【0327】

実施例2(10)

(16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化98】



【0328】

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

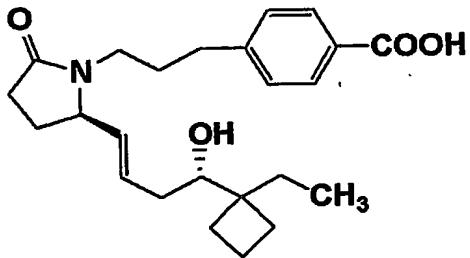
NMR (CDCl_3) : δ 8.07 (s, 1H), 5.00-4.00 (br, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.50-1.20 (m, 18H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0329】

実施例2(11)

(13E, 16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-9-オキソ-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-2, 3, 4, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化99】



【0330】

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;

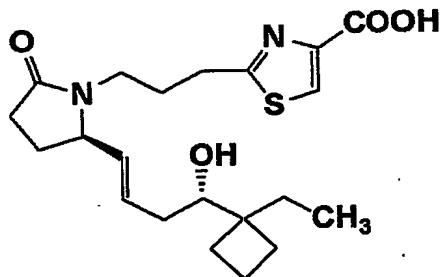
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.00-4.00 (br, 2H), 5.71 (dt, $J=15.6$, 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, $J=15.6$, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=9.9$, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.43 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0331】

実施例2(12)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン。

【化100】



【0332】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.13 (s, 1H), 5.81 (dt, $J=15.0$, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, $J=15.0$, 8.7 Hz, 1H), 5.50-4.00 (br, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (dd, $J=9.6$, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.50-1.

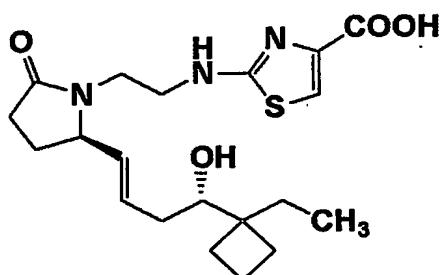
6.0 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0333】

実施例2(13)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5, 8-ジアザプロスト-13-エン

【化101】



【0334】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

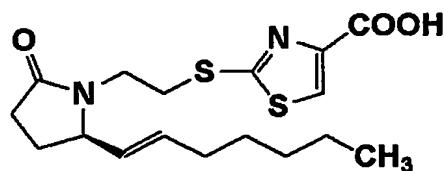
NMR ($CDCl_3$) : δ 11.78 (br, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.03 (dt, J=15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H); 3.65-3.30 (m, 5H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0335】

実施例2(14)

(13E) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化102】



【0336】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40-3.21

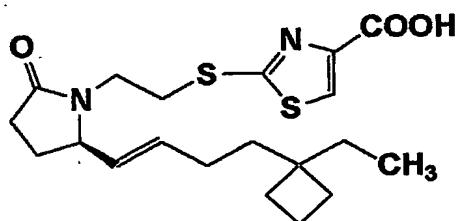
(m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

【0337】

実施例2(15)

(13E)-17,17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化103】



【0338】

TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

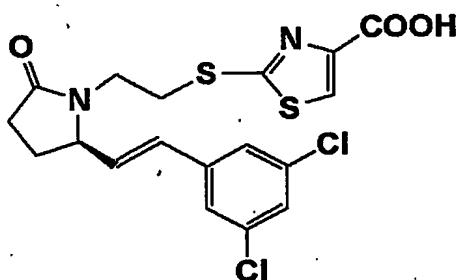
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.74 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.52-1.40 (m, 4H), 0.77 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0339】

実施例2(16)

(13E)-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化104】



【0340】

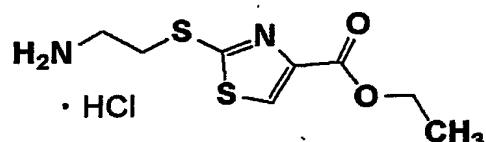
TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=15.6$, 1H), 6.07 (dd, $J=15.6$, 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

【0341】

参考例10

2-(2-アミノエチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル・
 塩酸塩

【化105】



2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル (3.00 g) のエタノール (15 mL) 溶液にトリブチルホスフィン (25 mg)、システアミン (1.2 g) を加え室温で 16 時間攪拌した。さらにシステアミン (1.0 g) を加え、室温で 3 時間、50 °C で 5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体を濾取り、下記物性値を有する標題化合物 (2.28 g) を得た。

【0342】

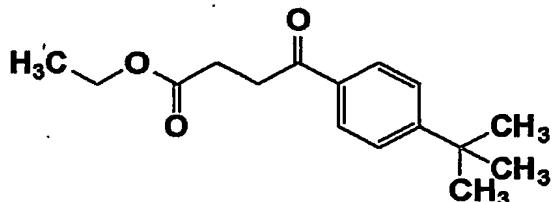
TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CD_3OD) : δ 8.33 (s, 1H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0343】

参考例11

3-(4-t-ブチルベンゾイル)プロパン酸・エチルエステル

【化106】



t-ブチルベンゼン (2.00 g) の 1, 2-ジクロロエタン (30 mL) 溶液に氷冷下、塩化アルミニウム (2.2 g) を加え、エチル スクシニルクロライド (2.3 mL) を滴下し、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (629 mg)を得た。

【0344】

TLC : R_f 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

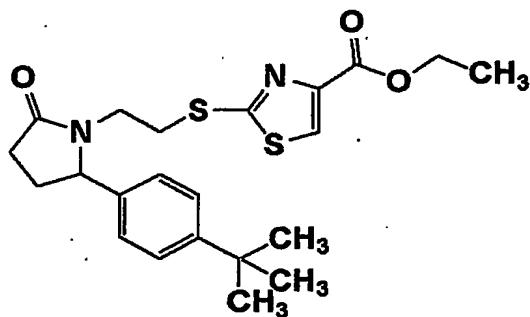
NMR (CDCl₃) : δ 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0345】

実施例3

2-(2-(2-(4-t-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化107】



アルゴン気流下、参考例10で製造した化合物 (270 mg) のエタノール (

5 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (84 mg) を加え 10 分間攪拌した後、酢酸 (0.12 mL) および参考例 1-1 で製造した化合物 (262 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム (125 mg) を加え、70 °C で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水でおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 2 : 3) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (170 mg)を得た。

【0346】

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J=7.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.93 (dt, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, $J=14.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.64-2.33 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【0347】

実施例 3 (1) ~ 3 (13)

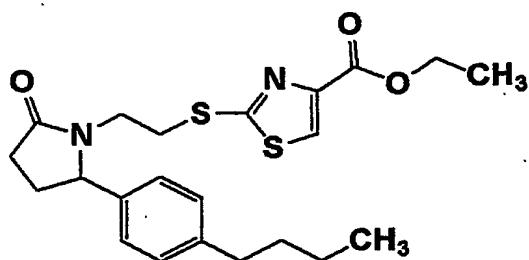
参考例 1-1 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0348】

実施例 3 (1)

2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化108】



【0349】

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

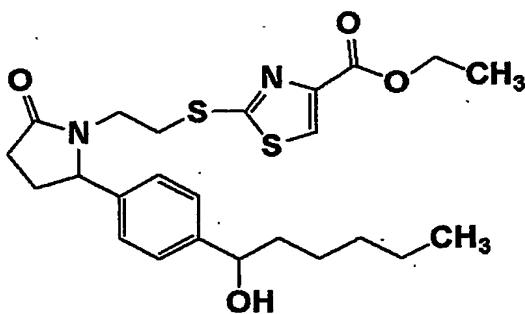
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J=7.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.93 (dt, $J=14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.01 (dt, $J=14.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0350】

実施例3(2)

2-(2-(2-(4-((1S)-1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化109】



【0351】

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

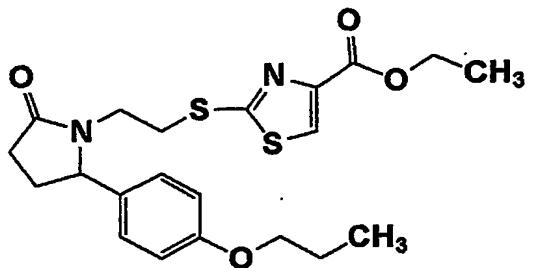
NMR (CDCl_3) : δ 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 6H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 4H), 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0352】

実施例3(3)

2-(2-(2-(4-プロポキシフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化110】



【0353】

TLC: R_f 0.15 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

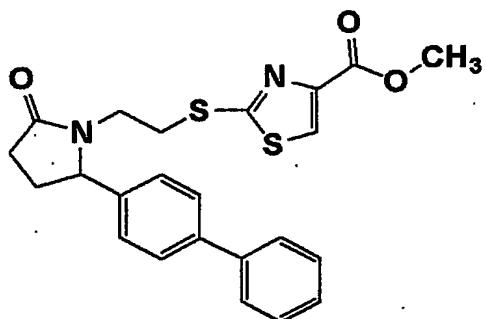
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.76 (dd, J=7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J=14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0354】

実施例3(4)

2-(2-(2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・メチルエステル

【化111】



【0355】

TLC: R_f 0.23 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.89 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06 (dt, J=14.4, 6.9 Hz, 1H),

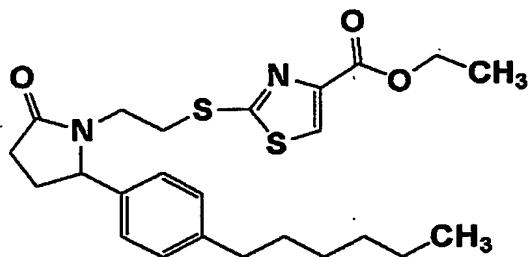
2.64-2.37 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0356】

実施例3(5)

2-(2-(2-(4-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化112】



【0357】

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

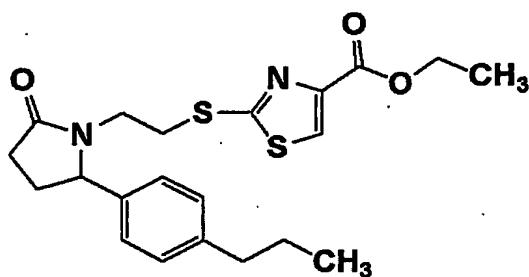
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.63-2.33 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 9H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

【0358】

実施例3(6)

2-(2-(2-(4-n-プロピルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化113】



【0359】

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

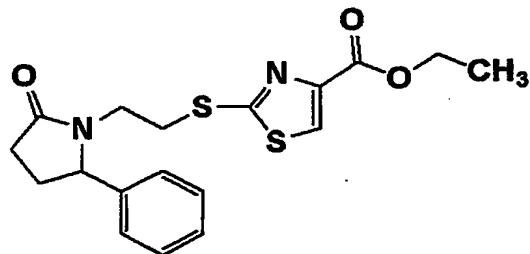
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 4.79 (dd, $J=7.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.93 (dt, $J=14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.00 (dt, $J=14.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0360】

実施例3(7)

2-(2-(2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化114】



【0361】

TLC: R_f 0.15 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

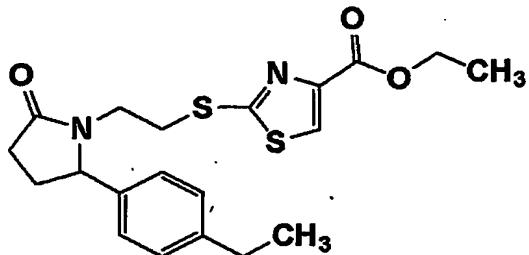
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.83 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.95 (dt, $J=14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, $J=14.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0362】

実施例3(8)

2-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化115】



【0363】

TLC: R_f 0.17 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

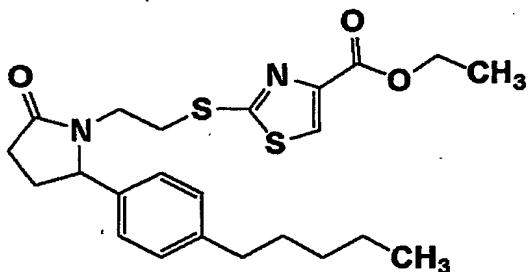
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 4.79 (dd, J=7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J=14.1, 6.9 Hz, 1H), 3.37 (dt, J=6.6, 1.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J=14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0364】

実施例3(9)

2-(2-(2-(4-n-pentylphenyl)-5-oxopyrrolidine-1-yl)ethylthio)-4-methylthiazole-3-carboxylic acid ethyl ester

【化116】



【0365】

TLC: R_f 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

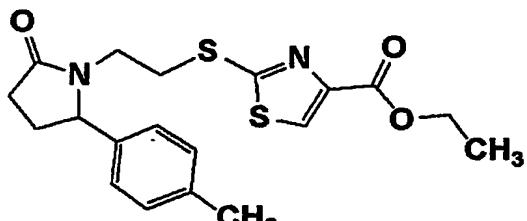
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 4.78 (dd, J=8.1, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, J=6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 3H)。

【0366】

実施例3(10)

2-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化117】



【0367】

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

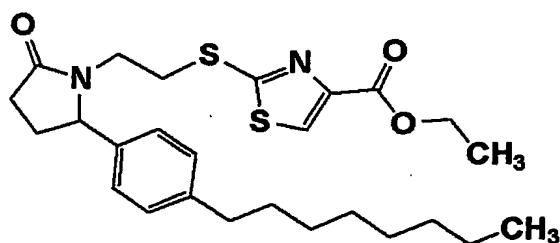
NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.40 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, $J=6.3, 2.1$ Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0368】

実施例3(11)

2-(2-(2-(4-n-オクチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化118】



【0369】

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, $J=6.3, 2.4$ Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H)

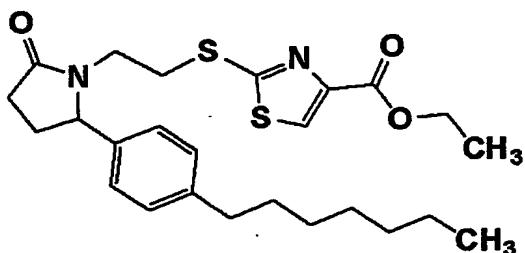
, 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.35-1.23 (m, 10H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

【0370】

実施例3(12)

2-(2-(2-(4-n-ヘプチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化119】



【0371】

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

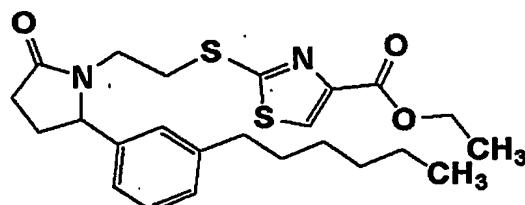
NMR (CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, J=6.6, 2.1 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.34 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.21 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 3H)。

【0372】

実施例3(13)

2-(2-(2-(3-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチルエステル

【化120】



【0373】

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H)

, 7.03-6.97 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.38 (dt, J=6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.62-2.36 (m, 5H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

【0374】

実施例4～4(13)

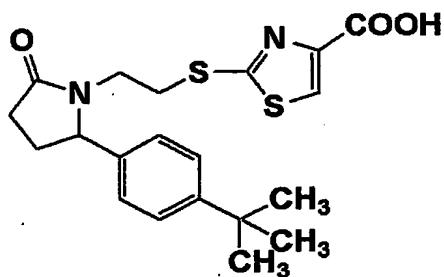
実施例1で製造した化合物の代わりに実施例3～3(13)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0375】

実施例4

2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化121】



【0376】

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;

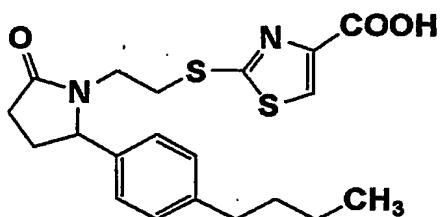
NMR (CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.68 (dd, J=7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

【0377】

実施例4(1)

2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化122】



【0378】

TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=200:20:1) ;

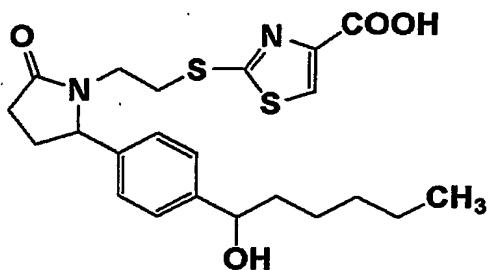
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.67 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0379】

実施例4(2)

2-(2-(2-(4-((1S)-1-hydroxyethyl)phenyl)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化123】



【0380】

TLC: R_f 0.51 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 3H), 2.02-1.58 (m, 3H), 1.55-1.17 (m, 6H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

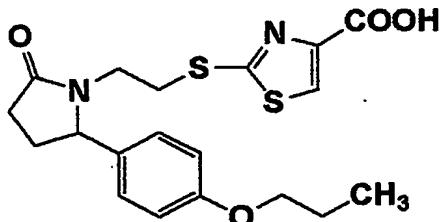
【0381】

実施例4(3)

2-(2-(2-(4-プロポキシフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イ

ル) エチルチオ) チアゾールー4-カルボン酸

【化124】



【0382】

TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

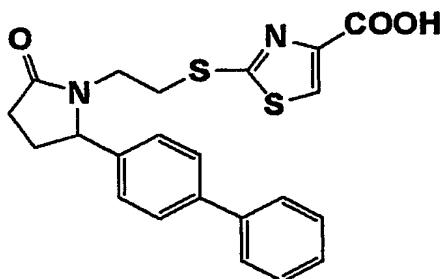
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J=7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.69-2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0383】

実施例4(4)

2-(2-(2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾールー4-カルボン酸

【化125】



【0384】

TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

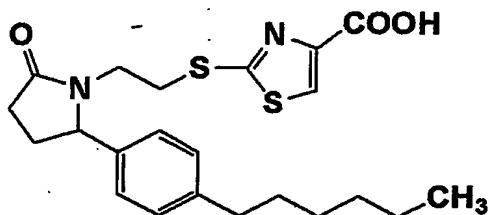
NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 4.76 (dd, J=7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 3H), 2.76-2.43 (m, 3H), 2.00 (m, 1H)。

【0385】

実施例4(5)

2-(2-(2-(4-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化126】



【0386】

TLC : R_f 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

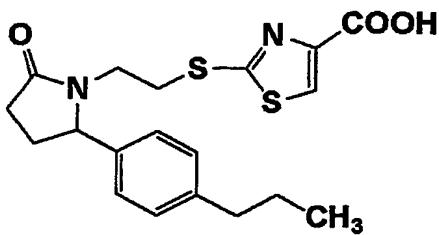
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H)。

【0387】

実施例4(6)

2-(2-(2-(4-n-プロピルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化127】



【0388】

TLC : R_f 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

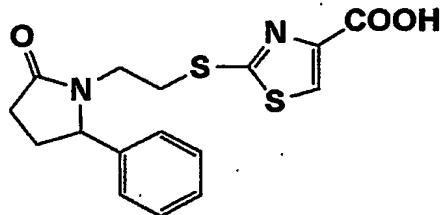
【0389】

実施例4(7)

2-(2-(2-フェニル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チ

アゾールー4-カルボン酸

【化128】



【0390】

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

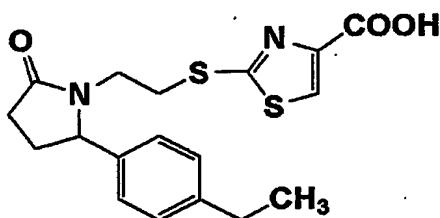
NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.34-3.10 (m, 3H), 2.71-2.42 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H)。

【0391】

実施例4(8)

2-(2-(2-(4-エチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾールー4-カルボン酸

【化129】



【0392】

TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

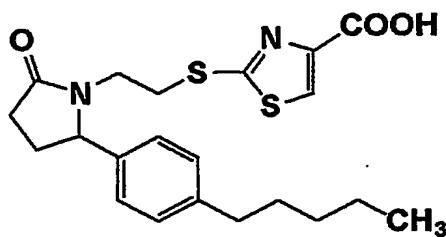
NMR (CDCl_3) : δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H)。

【0393】

実施例4(9)

2-(2-(2-(4-n-ペンチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾールー4-カルボン酸

【化130】



【0394】

TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

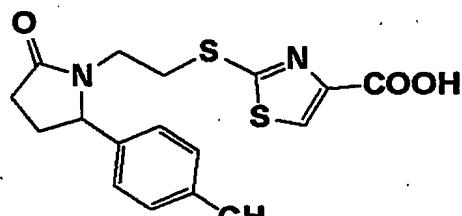
NMR (CDCl_3): δ 8.84 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)

【0395】

実施例4(10)

2-(2-(2-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)
エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化131】



【0396】

TLC: Rf 0.17 (ジクロロエタン:メタノール=5:1);

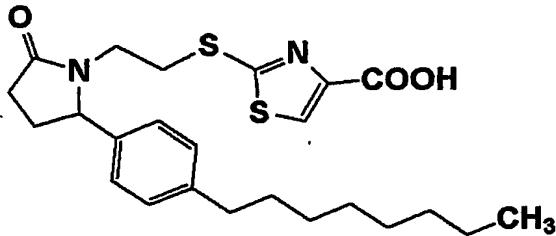
NMR (CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H).

【0397】

実施例4(11)

2-(2-(2-(4-n-オクチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)
エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化132】



【0398】

TLC: Rf 0.32 (ジクロロエタン:メタノール=5:1);

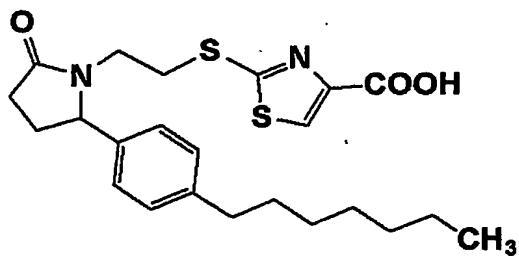
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.67-2.40 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H).

【0399】

実施例4(12)

2-(2-(2-(4-n-hexylphenyl)-5-oxopyrrolidine-1-yl)ethylthio)-4-thiazolecarboxylic acid

【化133】



【0400】

TLC: Rf 0.16 (ジクロロエタン:メタノール=5:1);

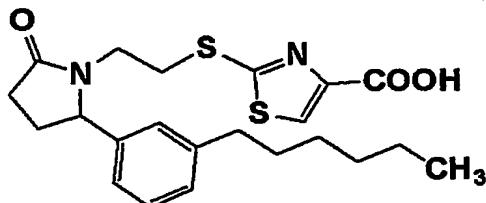
NMR (CDCl₃): δ 9.22 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 3H)

【0401】

実施例4(13)

2-(2-(2-(3-n-ヘキシルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化134】



【0402】

TLC : R_f 0.32 (ジクロロエタン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 3H)。

【0403】

実施例5(1)～5(45)

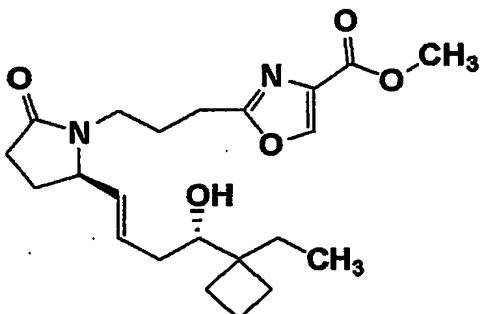
参考例3で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド誘導体、および参考例9で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0404】

実施例5(1)

(13E, 16α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-メトキシカルボニルオキサゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザブロスト-13-エン

【化135】



【0405】

TLC : Rf 0.07 (酢酸エチル) ;

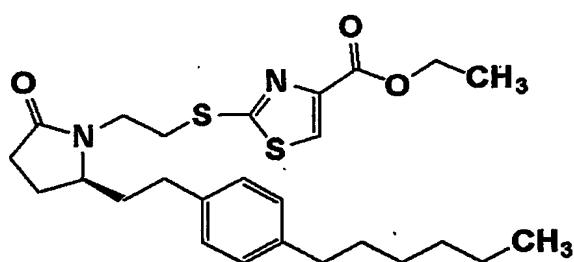
NMR (CDCl_3) : δ 8.14 (s, 1H), 5.78 (dt, $J=15.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.49-2.14 (m, 4H), 2.10-1.52 (m, 11H), 1.44 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0406】

実施例5(2)

5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-14, 15-(1, 4-インターフェニレン)-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化136】



【0407】

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

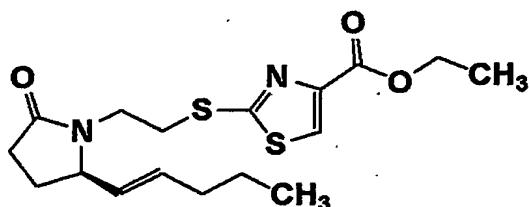
NMR (CDCl_3) : δ 7.99 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.89-2.41 (m, 8H), 1.84-1.48 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 9H), 0.92-0.81 (m, 3H)。

【0408】

実施例5(3)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化137】



【0409】

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

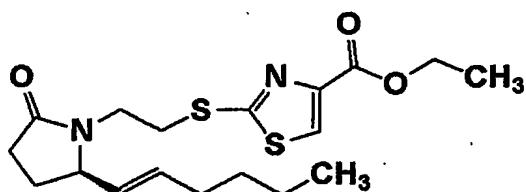
NMR (CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 5.65 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=3.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0410】

実施例5(4)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化138】



【0411】

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

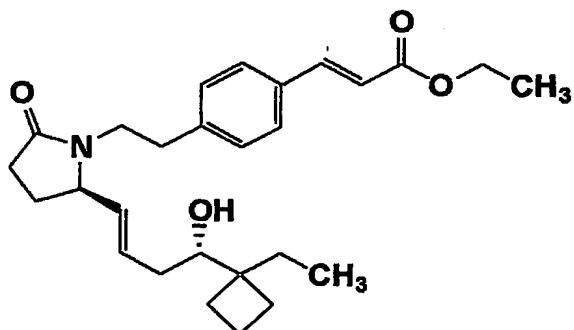
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.65 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 4H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0412】

実施例5(5)

(2E, 13E, 16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6- (1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-8-アザプロスト-2, 13-ジエン酸・エチルエステル

【化139】



【0413】

TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル) ;

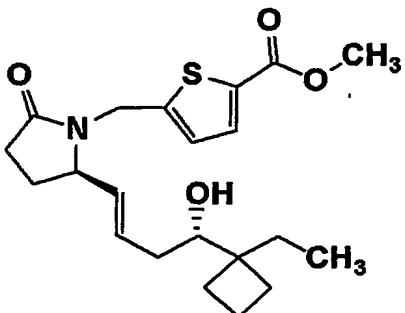
NMR (CDCl_3) : δ 7.65 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J=15.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=15.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.50-1.40 (m, 15H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0414】

実施例5(6)

(13E, 16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 7-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化140】



【0415】

TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

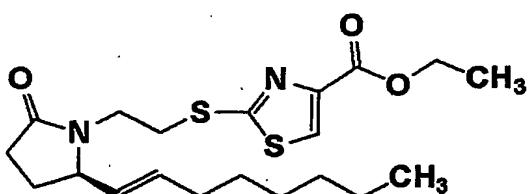
NMR (CDCl₃) : δ 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.20 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.78 (dt, J=15.0, 7.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.64 (m, 1H)。

【0416】

実施例5(7)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化141】



【0417】

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

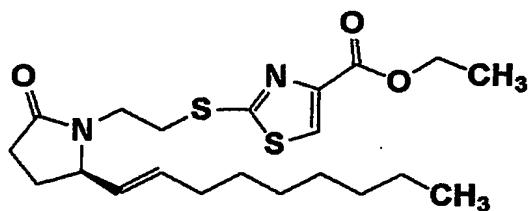
NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J=13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J=13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.38-1.17 (m, 8H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0418】

実施例5(8)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-20-メチル-1,2,3,4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化142】



【0419】

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, $J=15.0, 6.6$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 10H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0420】

実施例5(9)

(13E, 15 α)-15-ヒドロキシ-1,6-(1,4-インターフェニレン)-9-オキソ-2,3,4,5-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化143】



【0421】

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル) ;

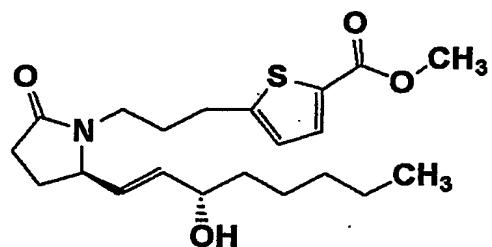
NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 3H), 1.49 (m, 9H), 2.12 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 5.38 (dd, $J=15.38, 8.52$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=15.38, 6.32$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.69$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=7.97$ Hz, 2H)。

【0422】

実施例5(10)

(13E, 15 α) - 15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4-トリノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化144】



【0423】

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

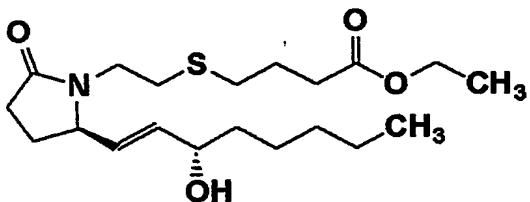
NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (t, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.40 (m, 9H), 1.80 (m, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.69$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (m, 3H), 5.48 (dd, $J=15.38, 8.79$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=15.38, 6.32$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=3.85$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=3.85$ Hz, 1H)。

【0424】

実施例5(11)

(13E, 15 α) - 15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル

【化145】



【0425】

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

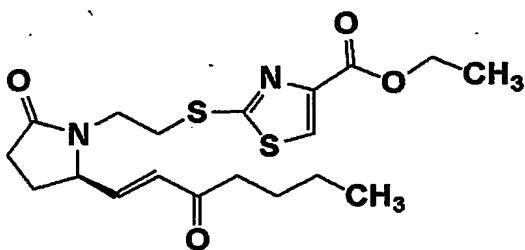
NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (m, 3H), 1.41 (m, 8H), 1.81 (m, 4H), 2.32 (m, 5H), 2.63 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.13 (m, 4H), 5.53 (dd, $J=15.38, 8.24$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J=15.38, 5.77$ Hz, 1H)。

【0426】

実施例5(12)

(13E)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9,15-ジオキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化146】



【0427】

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

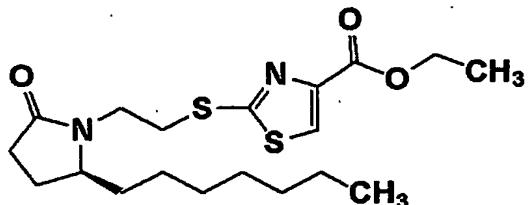
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 6.58 (dd, $J=15.6, 7.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.51 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 5H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0428】

実施例5(13)

5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2,
3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化147】



【0429】

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

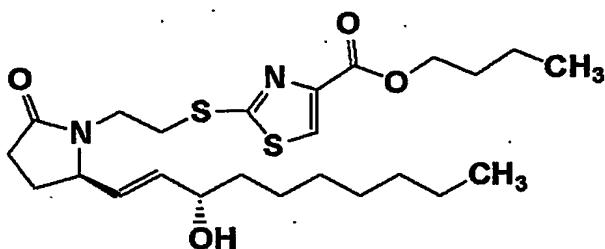
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 3H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0430】

実施例5(14)

(13E, 15 α)-20-エチル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化148】



【0431】

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (m, 3H), 0.97 (t, $J=7.42$ Hz, 3H), 1.27 (m, 10H), 1.45 (m, 4H), 1.76 (m, 3H), 1.95 (d, $J=4.40$ Hz, 1H), 2.30 (m, 3H), 3.41 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 5.55 (m,

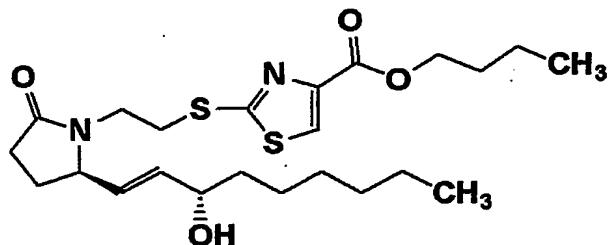
1H), 5.79 (m, 1H), 7.99 (d, J=3.02 Hz, 1H)。

【0432】

実施例5(15)

(13E, 15 α) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化149】



【0433】

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

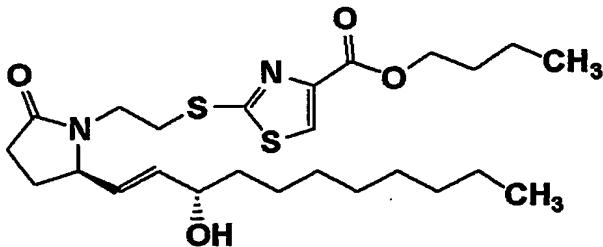
NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 5.79 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J=15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

【0434】

実施例5(16)

(13E, 15 α) - 20-n-プロピル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化150】



【0435】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

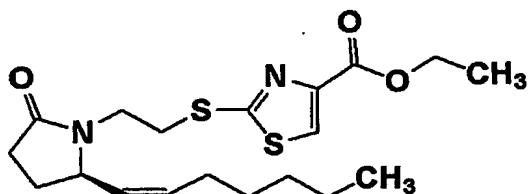
NMR (CDCl_3) : δ 7.99 (s, 1H), 5.78 (dd, $J=15.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (ddd, $J=15.6, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 12H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H).

【0436】

実施例5(17)

(13Z)-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化151】



【0437】

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.59 (dt, $J=10.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=10.5, 9.9$ Hz, 1H), 4.53 (dt, $J=9.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (dt, $J=14.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J=4.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.45-1.93 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

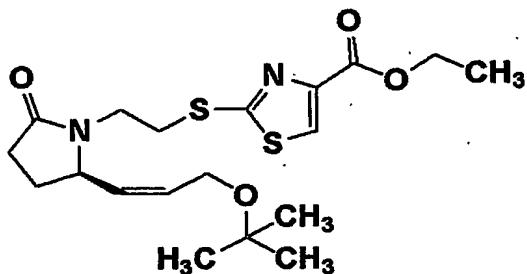
), 1.38-1.16 (m, 6H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0438】

実施例5(18)

(13Z)-16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化152】



【0439】

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

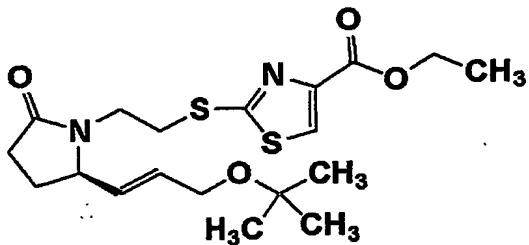
NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 5.76 (dt, $J=11.1, 6.3$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=11.1, 9.9$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J=9.9, 6.6$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.82 (dt, $J=13.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dt, $J=13.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.48-2.13 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.19 (s, 9H)。

【0440】

実施例5(19)

(13E)-16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化153】



【0441】

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

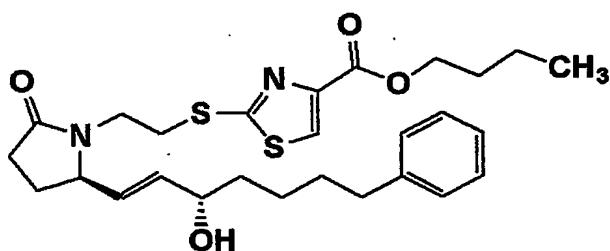
NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 5.77 (dt, $J=15.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.20 (dt, $J=5.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.44 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.31 (dt, $J=13.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H)。

【0442】

実施例5(20)

(13E, 15 α) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化154】



【0443】

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3): δ 0.96 (t, $J=7.14$ Hz, 3H), 1.51 (m, 11H), 2.00 (d, $J=4.67$ Hz, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.58 (t, $J=7.69$ Hz, 2H), 3.37 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.31 (t, $J=6.59$ Hz, 2H), 5.54 (ddd, $J=15.38, 8.52, 1.$

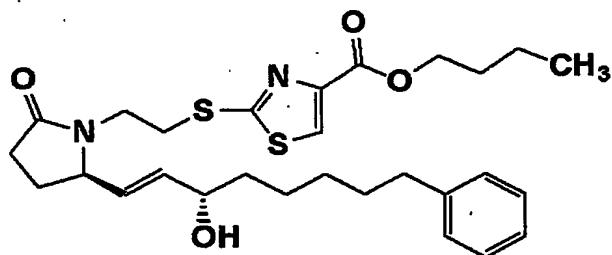
10 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.98 (s, 1H)

【0444】

実施例5(21)

(13E, 15 α) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化155】



【0445】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

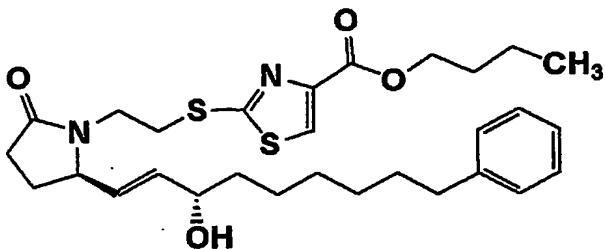
NMR ($CDCl_3$) : δ 0.97 (t, J=7.42 Hz, 3H), 1.52 (m, 13H), 1.97 (d, J=4.67 Hz, 1H), 2.31 (m, 3H), 2.59 (t, J=7.14 Hz, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.32 (t, J=6.87 Hz, 2H), 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=15.38, 5.49 Hz, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.95 (s, 1H)

【0446】

実施例5(22)

(13E, 15 α) - 20-ベンジル-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化156】



【0447】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

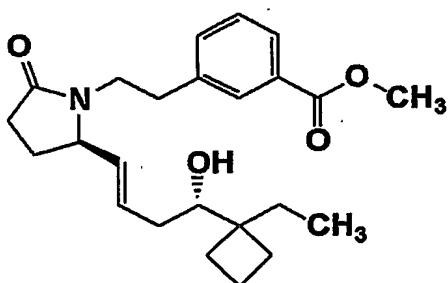
NMR (CDCl_3) : δ 0.97 (t, $J=7.42$ Hz, 2H), 1.52 (m, 15H), 1.96 (d, $J=4.67$ Hz, 1H), 2.31 (m, 3H), 2.59 (t, $J=7.42$ Hz, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.32 (t, $J=6.87$ Hz, 2H), 5.55 (ddd, $J=15.66, 8.79, 1.10$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=15.66, 5.77$ Hz, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.97 (s, 1H)

【0448】

実施例5(23)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6-(1, 3-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸・メチルエステル

【化157】



【0449】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 2.00 (m, 14H), 2.80 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.57 (dd, $J=9.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 5.26 (dd, $J=15.2, 8.9$ Hz, 1H), 5

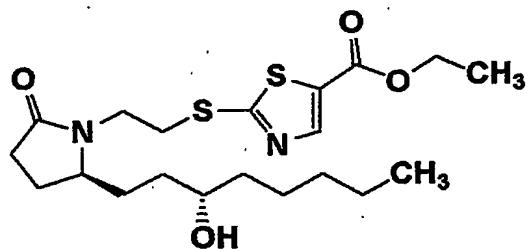
.79 (dt, $J=15.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.89 (m, 2H)。

【0450】

実施例5(24)

(15 α) - 15-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化158】



【0451】

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル) ;

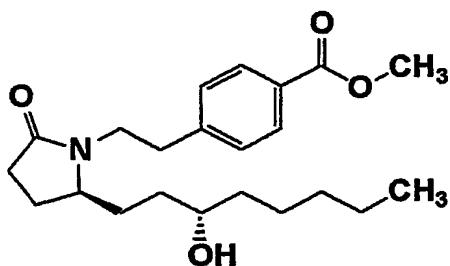
NMR ($CDCl_3$): δ 0.89 (t, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.48 (m, 15H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.53 (d, $J=5.22$ Hz, 1H), 3.60 (m, 6H), 4.38 (q, $J=7.14$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H)。

【0452】

実施例5(25)

(15 α) - 15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン酸・メチルエステル

【化159】



【0453】

TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル) ;

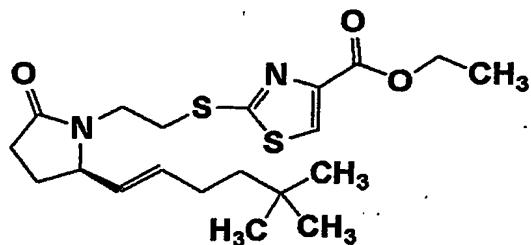
NMR (CDCl_3) : δ 0.90 (t, $J=6.59$ Hz, 3H), 1.47 (m, 13H), 2.04 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 7.30 (d, $J=8.52$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J=8.52$ Hz, 2H)。

【0454】

実施例5(26)

(13E)-17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化160】



【0455】

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

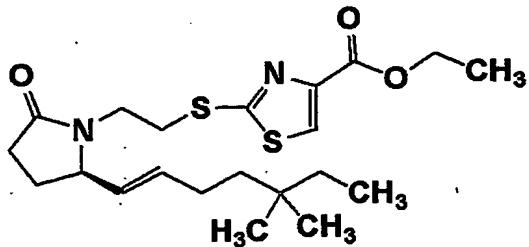
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, $J=15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=3.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.30 (dt, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)。

【0456】

実施例5(27)

(13E)-17, 17-ジメチル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化161】



【0457】

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

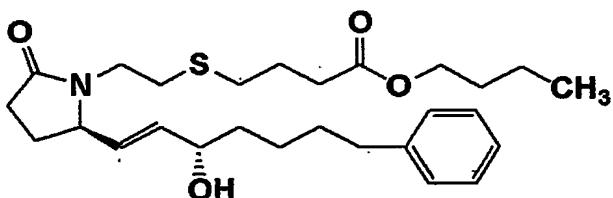
NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, $J=15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=13.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (dt, $J=13.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.47-2.08 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.86-0.71 (m, 9H)。

【0458】

実施例5(28)

(13E, 15 α) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

【化162】



【0459】

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

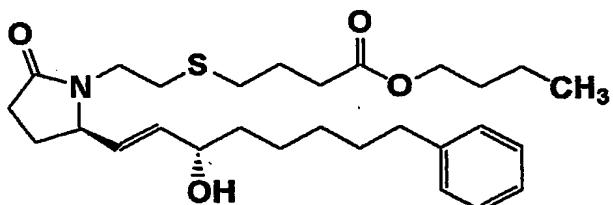
NMR (CDCl_3) : δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, $J=15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.50 (ddd, $J=15.3, 9.0, 0.6$ Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 14H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0460】

実施例5(29)

(13E, 15 α) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チ
ア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

【化163】



【0461】

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

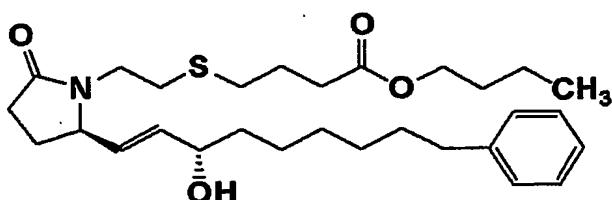
NMR (CDCl_3): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.73 (dd, $J=15.3, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.51 (ddd, $J=15.3, 8.7, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 16H), 0.93 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H).

【0462】

実施例5(30)

(13E, 15 α) - 20-ベンジル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チ
ア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル

【化164】



【0463】

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

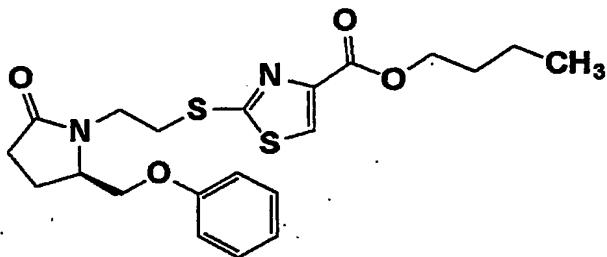
NMR (CDCl_3): δ 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.73 (dd, $J=15.3, 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.52 (ddd, $J=15.3, 8.4, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 11H), 1.95-1.20 (m, 18H), 0.93 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H).

【0464】

実施例5(31)

14-オキサ-14-フェニル-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化165】



【0465】

TLC: R_f 0.45 (酢酸エチル);

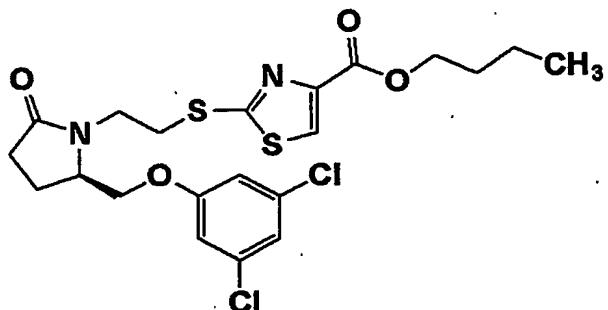
NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J=9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, J=9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.64-3.32 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0466】

実施例5(32)

14-オキサ-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化166】



【0467】

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル) ;

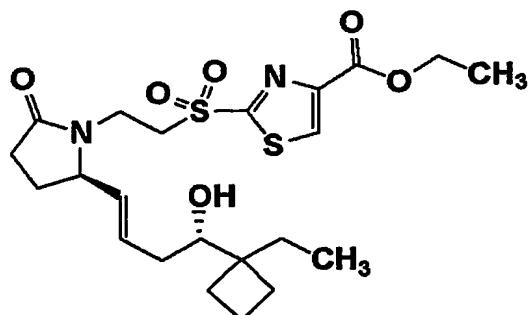
NMR (CDCl_3) : δ 7.97 (s, 1H), 6.93 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.69 (dd, $J=10.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=10.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0468】

実施例5(33)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イルスルフォニル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン

【化167】



【0469】

TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz

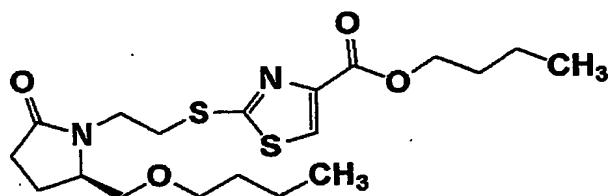
, 3H), 1.84 (m, 10H), 2.29 (m, 4H), 3.75 (m, 5H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.39 (dd, J=15.1, 9.0 Hz, 1H), 5.93 (dt, J=15.1, 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)。

【0470】

実施例5(34)

14-オキサ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化168】



【0471】

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル) ;

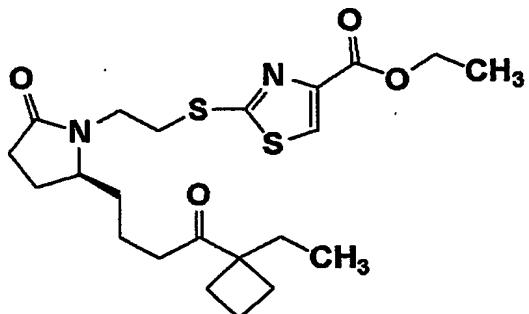
NMR (CDCl_3) : δ 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.23-1.58 (m, 7H), 1.69-1.89 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.37-3.60 (m, 6H), 3.63 (dd, J=10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.33 (t, J=6.6 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H)。

【0472】

実施例5(35)

17, 17-プロパノ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9, 16-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化169】



【0473】

TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル) ;

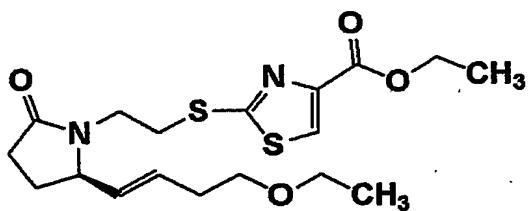
NMR (CDCl₃) : δ 0.74 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.65-2.00 (m, 9H), 2.10-2.55 (m, 8H), 3.35-3.55 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H)。

【0474】

実施例5(36)

(13E)-17-オキサ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザブロスト-13-エン

【化170】



【0475】

TLC : R_f 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

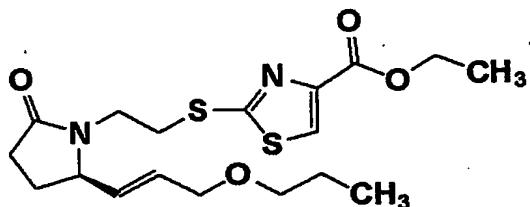
NMR (CDCl₃) : δ 8.02 (s, 1H), 5.70 (dt, J=15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 7H), 2.47-2.12 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0476】

実施例5(37)

(13E)-16-オキサ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化171】



【0477】

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

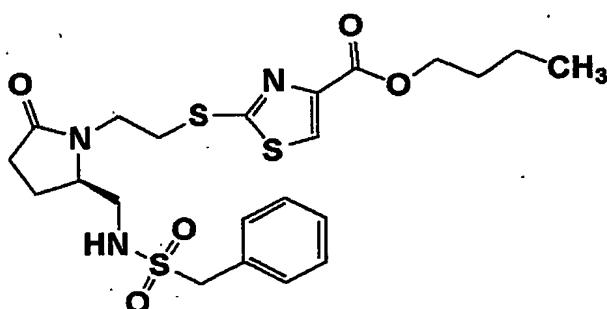
NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 5.79 (dt, $J=15.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.53 (ddt, $J=15.3, 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (d, $J=5.1, 1.8$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 3H), 2.49-2.14 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0478】

実施例5(38)

13-(N-(ベンジルスルfonyl)アミノ)-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化172】



【0479】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) ;

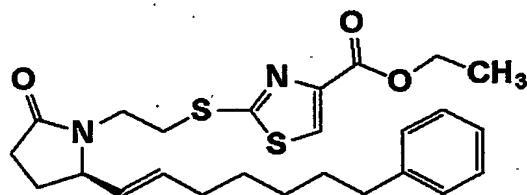
NMR (CDCl_3) : δ 0.97 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.28 (m, 4H), 5.67 (t, $J=6.50$ Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 8.01 (s, 1H)。

【0480】

実施例5(39)

(13E)-19-フェニル-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化173】



【0481】

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

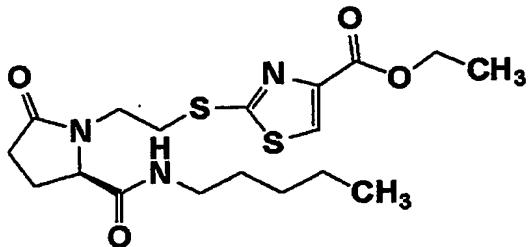
NMR (CDCl_3) : δ 8.01 (s, 1H), 5.64 (dt, $J=15.6, 6.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J=15.6, 8.7$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.22 (m, 4H)。

【0482】

実施例5(40)

5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9,13-ジオキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8,14-ジアザプロスタン

【化 1 7 4】



[0483]

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル) ;

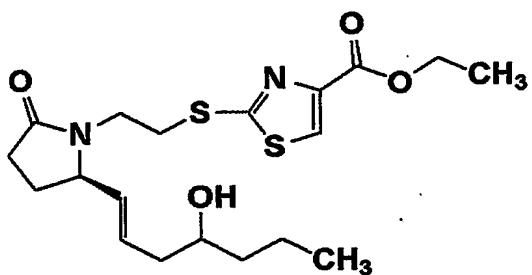
¹H NMR (CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.45–4.34 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48–3.30 (m, 3H), 3.29–3.11 (m, 2H), 2.74 (dt, $J=16.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.39–2.10 (m, 3H), 1.48–1.34 (m, 5H), 1.31–1.10 (m, 4H), 0.81 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0484]

実施例 5 (4 1)

(13E)-16-ヒドロキシ-5-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化175】



[0485]

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

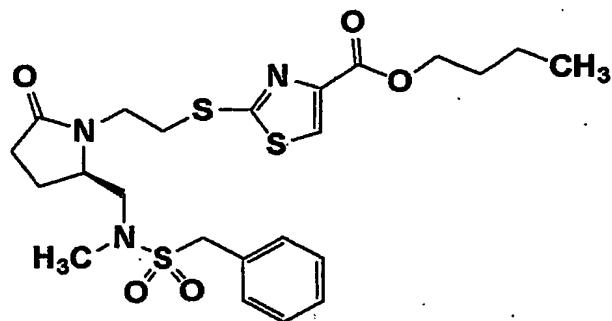
¹H NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (m, 3H), 1.36 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 2.25 (m, 5H), 3.58 (m, 6H), 4.18 (m, 1H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 8.01 (m, 1H).

[0486]

実施例5(42)

13-(N-メチル-N-(ベンジルスルfonyl)アミノ)-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9オキソ-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化176】



【0487】

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル);

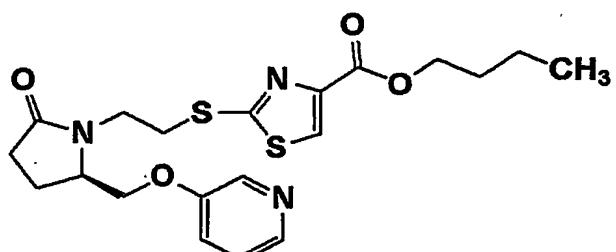
NMR (CDCl_3): δ 0.96 (t, $J=7.28\text{ Hz}$, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.95 (dd, $J=13.87, 8.10\text{ Hz}$, 1H), 3.20 (dd, $J=14.01, 4.12\text{ Hz}$, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 7.38 (m, 5H), 8.01 (s, 1H)。

【0488】

実施例5(43)

14-オキサ-14-(ピリジン-3-イル)-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化177】



【0489】

TLC : R_f 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

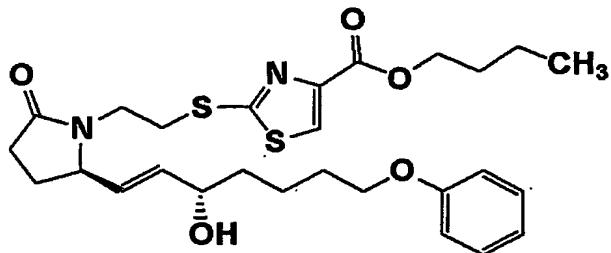
NMR (CDCl₃) : δ 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.59 (dd, J=10.16, 3.30 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J=8.40, 4.40, 0.60 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=8.40, 2.90, 1.40 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (dd, J=4.40, 1.40 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H)。

【0490】

実施例5(44)

(13E, 15α)-19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペニタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化178】



【0491】

NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.81 (dd, J=15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.12 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 6H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

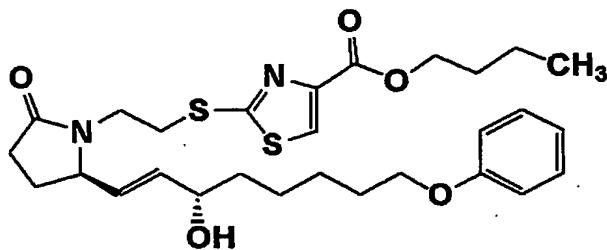
【0492】

実施例5(45)

(13E, 15α)-20-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-ブトキシカルボニルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノ

ルー5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化179】



【0493】

NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.82 (dd, J=15.0, 5.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.04 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 8H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0494】

実施例6(1)～6(92)

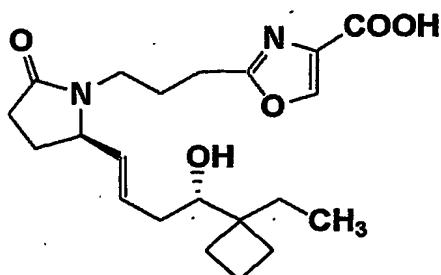
実施例1で製造した化合物の代わりに実施例5(1)～5(45)で製造した化合物またはその代わりに相当するエステルを用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0495】

実施例6(1)

(13E, 16α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシオキサゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン

【化180】



【0496】

TLC : Rf 0.10 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

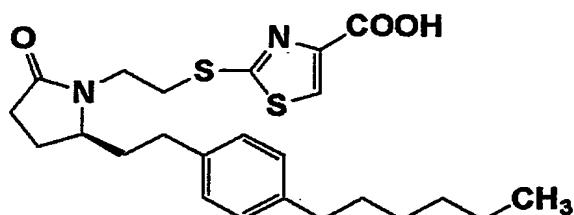
NMR (CDCl_3) : δ 8.21 (s, 1H), 5.82 (dt, $J=15.3, 7.2$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=9.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.49 (d t, $J=14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J=14.1, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 6H), 1.44 (m, 1H), 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0497】

実施例6(2)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-14, 15-(1, 4-インターフェニレン)-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化181】



【0498】

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

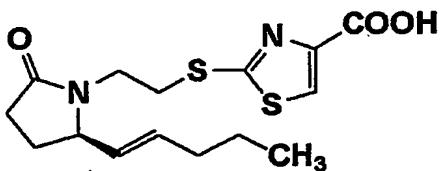
NMR (CDCl_3) : δ 8.07 (s, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.50-3.19 (m, 4H), 2.71-2.01 (m, 8H), 1.82-1.51 (m, 4H), 1.39-1.18 (m, 6H), 0.93-0.78 (m, 3H)。

【0499】

実施例6(3)

(13E)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化182】



【0500】

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

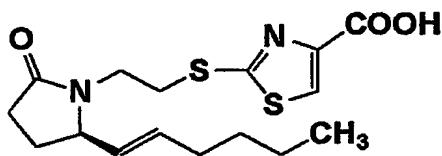
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, $J=15.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J=15.3, 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=15.3, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.41 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0501】

実施例6(4)

(13E)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,19,20-ヘキサノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化183】



【0502】

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

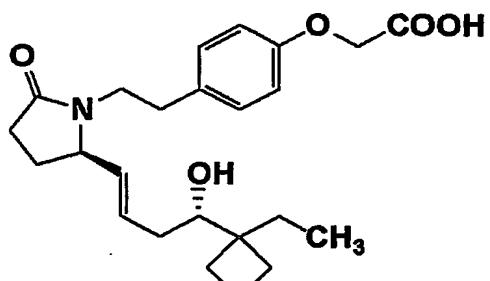
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J=15.3, 9.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=15.3, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0503】

実施例6(5)

(13E, 16 α) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-3-オキサ-8-アザプロスト-13-エン酸

【化184】



【0504】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

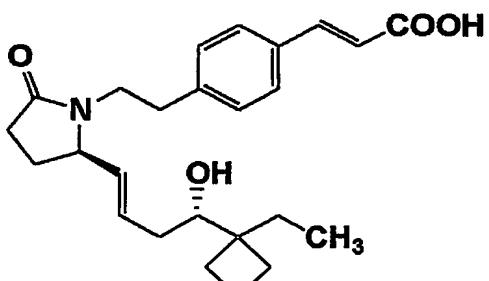
NMR ($CDCl_3$) : δ 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.57 (dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.00-5.00 (br, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.20 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.60 (dt, $J=15.0, 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)。

【0505】

実施例6(6)

(2E, 13E, 16 α) - 17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-3, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-4, 5, 20-トリノル-8-アザプロスト-2, 13-ジエン酸

【化185】



【0506】

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

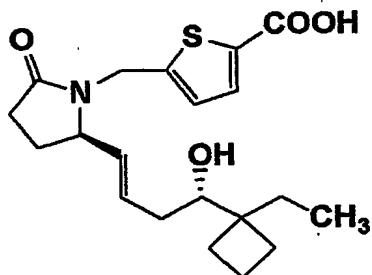
NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-2.95 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.57 (dd, $J=9.6$, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.29 (dd, $J=15.3$, 8.7 Hz, 1H), 5.68 (dt, $J=15.3$, 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=15.9$ Hz, 1H)。

【0507】

実施例6(7)

(13E, 16 α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 7-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 20-ヘキサノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化186】



【0508】

TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

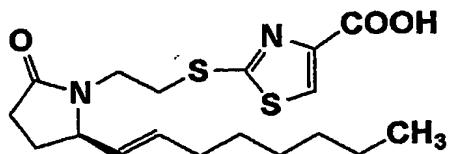
NMR (CDCl_3) : δ 0.93 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.60 (m, 13H), 3.00-4.50 (br, 2H), 3.57 (dd, $J=9.9$, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=15.3$, 9.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, $J=15.3$, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)。

【0509】

実施例6(8)

(13E)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化187】



【0510】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

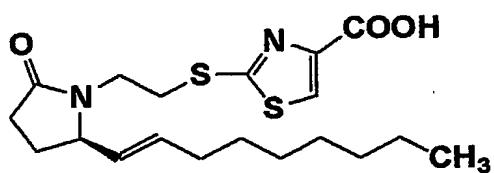
NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, $J=15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J=13.5, 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=13.5, 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.55-2.14 (m, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0511】

実施例6(9)

(13E)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-20-メチル-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化188】



【0512】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

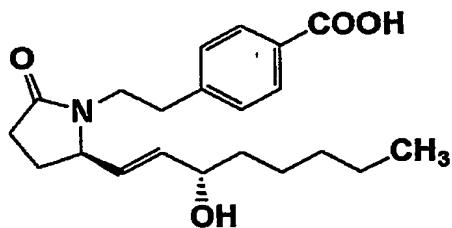
NMR (CDCl_3) : δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J=13.5, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=13.5, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 10H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0513】

実施例6(10)

(13E, 15 α) -15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化189】



【0514】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

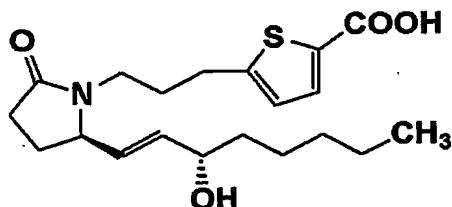
NMR (d6-dmso) : δ 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.62 (dd, J=15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.50-1.15 (m, 8H), 0.81 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

【0515】

実施例6(11)

(13E, 15 α) -15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4-トリノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化190】



【0516】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.69 (d, J=15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J=15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.52-2.17 (m

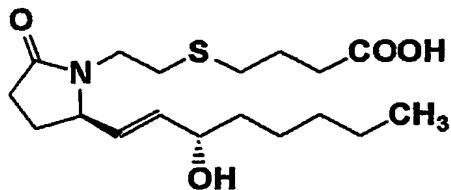
, 3H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

【0517】

実施例6(12)

(13E, 15 α) -15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロ
スト-13-エン酸

【化191】



【0518】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

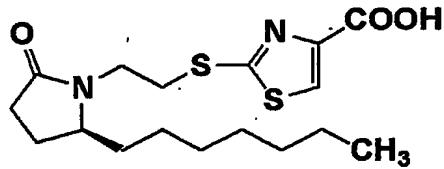
NMR ($CDCl_3$) : δ 5.73 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J=15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78-2.20 (m, 9H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.90 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

【0519】

実施例6(13)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4,
20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化192】



【0520】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

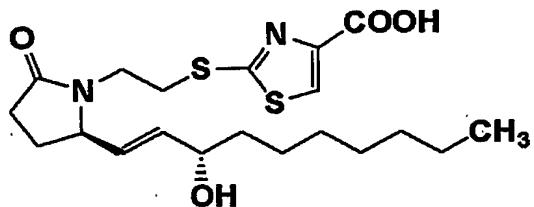
NMR ($CDCl_3$) : δ 8.09 (s, 1H), 3.94 (ddd, J=13.2, 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H); 3.54-3.25 (m, 3H), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.46-1.02 (m, 11H), 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

【0521】

実施例6(14)

(13E, 15 α) - 20-エチル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化193】



【0522】

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=9:1);

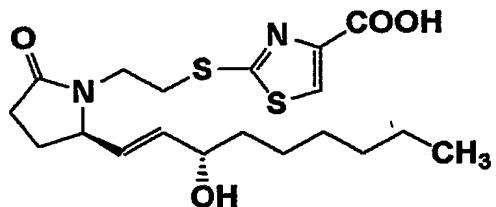
NMR (CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 5.79 (dd, $J=15.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.0-3.1 (br), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 3H), 2.56-2.20 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0523】

実施例6(15)

(13E, 15 α) - 20-メチル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化194】



【0524】

TLC: Rf 0.20 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, $J=15.6, 6.0$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J=15.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m,

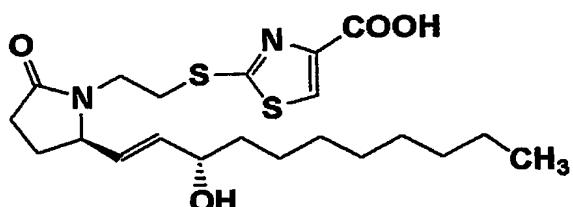
3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H), 0.95-0.80 (m, 3H)。

【0525】

実施例6(16)

(13E, 15 α) -20-n-プロピル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化195】



【0526】

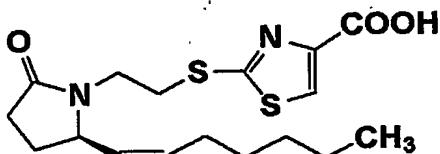
TLC: Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール:酢酸=90:10:1);
 NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, $J=15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J=15.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

【0527】

実施例6(17)

(13Z)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化196】



【0528】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);
 NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.67 (dt, $J=10.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.25 (dd,

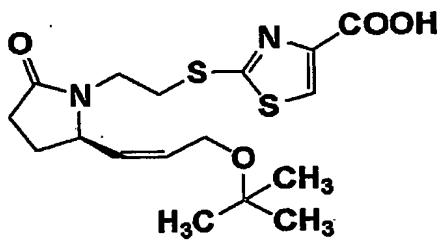
$J=10.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J=9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 1H); 2.17-2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0529】

実施例6(18)

(13Z)-16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化197】



【0530】

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

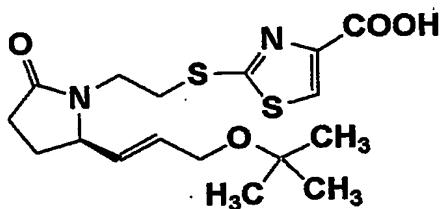
NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.84 (dt, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.41 (ddt, $J=10.8, 9.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.62 (dt, $J=9.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J=11.7, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J=11.7, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.56-2.18 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。

【0531】

実施例6(19)

(13E)-16-オキサ-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化198】



【0532】

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

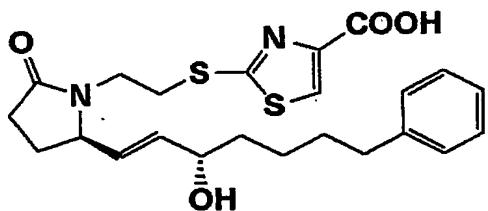
NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.83 (dt, $J=15.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.55 (ddt, $J=15.3, 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 2H), 3.83 (dt, $J=13.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.50 (dt, $J=13.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.21 (s, 9H).

【0533】

実施例6(20)

(13E, 15 α) - 19-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化199】



【0534】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 5H), 5.79 (dd, $J=15.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.60-5.15 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 2.64-2.18 (m, 5H), 1.82-1.23 (m, 7H).

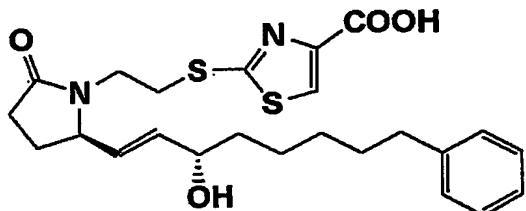
【0535】

実施例6(21)

(13E, 15 α) - 20-フェニル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

シチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チ
ア-8-アザプロスト-13-エン

【化200】



【0536】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

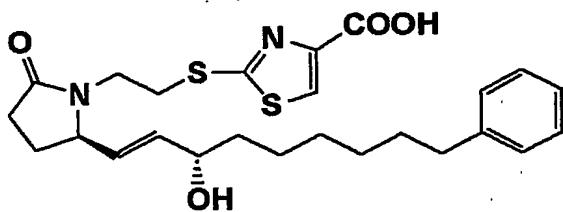
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, $J=15.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.65-2.20 (m, 5H), 1.85-1.23 (m, 9H)。

【0537】

実施例6(22)

(13E, 15 α)-20-ベンジル-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキ
シチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チ
ア-8-アザプロスト-13-エン

【化201】



【0538】

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

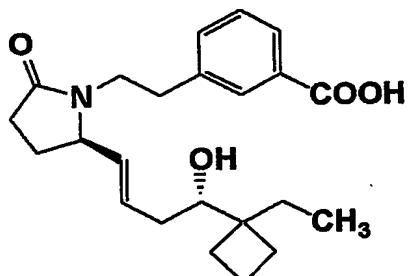
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.37-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, $J=15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J=15.3, 8.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.64-2.20 (m, 5H), 1.86-1.21 (m, 11H)。

【0539】

実施例6(23)

(13E, 16 α) -17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-1, 6-(1, 3-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5, 20-ペンタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

【化202】



【0540】

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : 酢酸 = 100 : 1) ;

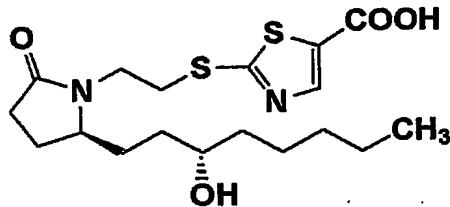
NMR ($CDCl_3$) : δ 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.59 (dd, $J=9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.28 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.79 (dt, $J=15.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H)。

【0541】

実施例6 (24)

(15 α) -15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化203】



【0542】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

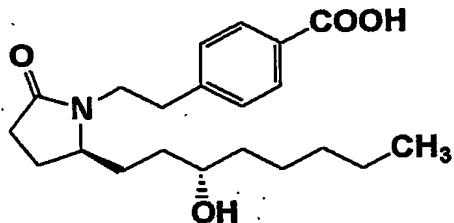
NMR ($CDCl_3$) : δ 8.08 (s, 1H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.55-2.06 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.00 (m, 10H), 0.89 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)

【0543】

実施例6(25)

(15 α) - 15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-5-チア-8-アザプロスタン酸

【化204】



【0544】

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール=9:1);

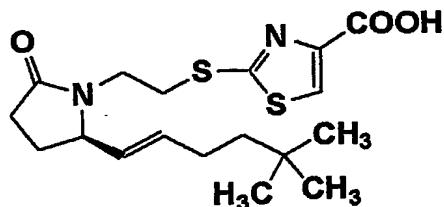
NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0545】

実施例6(26)

(13E)-17, 17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イール)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化205】



【0546】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.73 (dt, $J=15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (ddd, $J=13.5, 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=13.5, 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H)

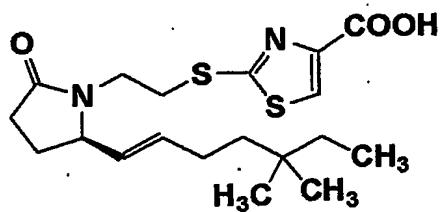
), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。

【0547】

実施例6(27)

(13E)-17,17-ジメチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化206】



【0548】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

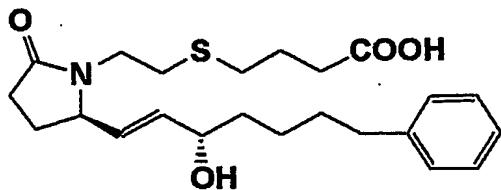
NMR (CDCl_3) : δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, $J=15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J=13.5, 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=13.5, 9.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.98-0.75 (m, 9H)

【0549】

実施例6(28)

(13E, 15 α)-19-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-20-ノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

【化207】



【0550】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

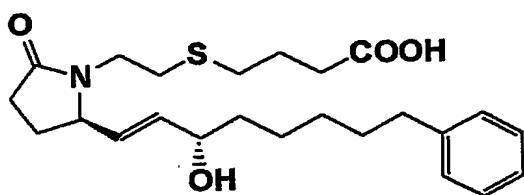
NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.71 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J=15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 7H)。

【0551】

実施例6(29)

(13E, 15α)-20-フェニル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

【化208】



【0552】

TLC: Rf 0.24 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

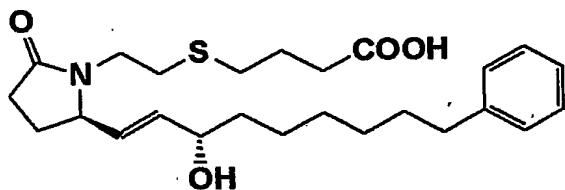
NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.24 (m, 9H)。

【0553】

実施例6(30)

(13E, 15α)-20-ベンジル-15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

【化209】



【0554】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

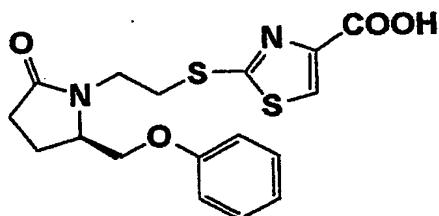
NMR (CDCl_3) : δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.73 (dd, $J=15.3$, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, $J=15.3$, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)。

【0555】

実施例6(31)

14-オキサ-14-フェニル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化210】



【0556】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

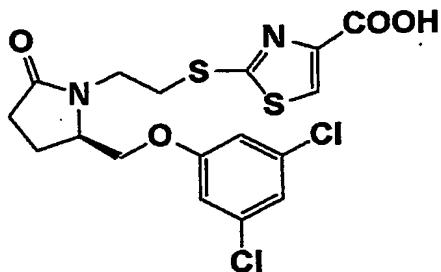
NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=8.4$, 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J=9.9$, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=9.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。

【0557】

実施例6(32)

14-オキサ-14-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化211】



【0558】

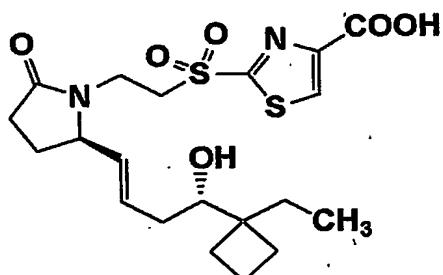
TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.11 (s, 1H), 6.98 (t, J=1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.31 (dd, J=9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (dd, J=9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

【0559】

実施例6(33)

(13E, 16α)-17, 17-プロパノ-16-ヒドロキシ-6-(4-カルボキシチアゾール-2-イルスルフォニル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 20-ヘキサノール-8-アザプロスト-13-エン

【化212】



【0560】

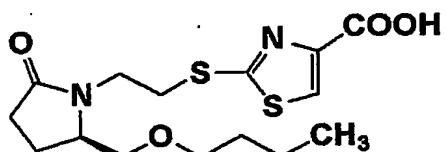
TLC: R_f 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.20 (m, 10H), 2.20-2.55 (m, 4H), 3.60-4.00 (m, 5H), 4.00-4.40 (m, 2H), 5.41 (dd, J=15.3, 9.0 Hz, 1H), 5.96 (dt, J=15.3, 7.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)。

【0561】

実施例6(34)

14-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1
, 2, 3, 4, 19, 20-ヘキサノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化213】



【0562】

TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

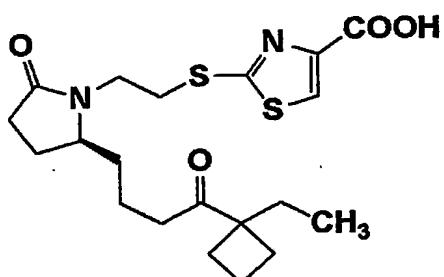
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0563】

実施例6(35)

17, 17-プロパノ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9, 16-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化214】



【0564】

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

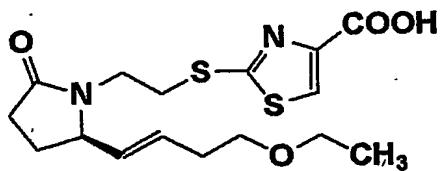
NMR (CDCl₃): δ 0.75 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.30-2.00 (m, 11H), 2.10-2.55 (m, 7H), 3.25-3.55 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0565】

実施例6(36)

(13E)-17-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化215】



【0566】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

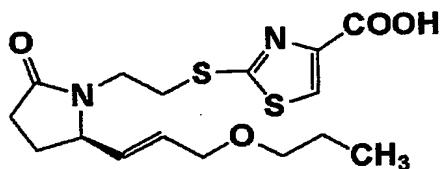
NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.77 (dt, $J=15.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0567】

実施例6(37)

(13E)-16-オキサ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化216】



【0568】

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

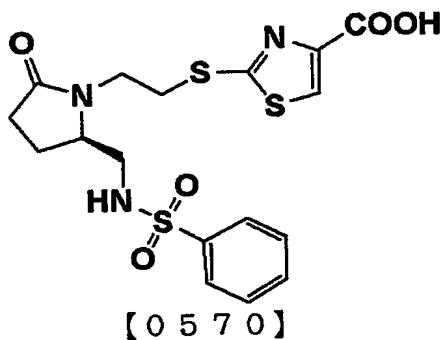
NMR (CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 5.83 (dt, $J=15.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.57 (ddt, $J=15.3, 8.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=5.4, 1.2$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 5H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0569】

実施例6(38)

13-(N-(フェニルスルfonyl)アミノ)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化217】



TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

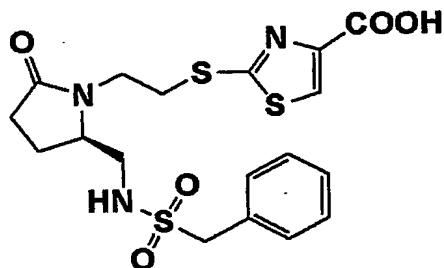
NMR (CDCl_3) : δ 2.00-2.25 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.00-3.42 (m, 5H), 3.90-4.02 (m, 2H), 6.19 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (s, 1H)。

【0571】

実施例6(39)

13-(N-(ベンジルスルfonyl)アミノ)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化218】



【0572】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1.90-2.18 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.95-3.4

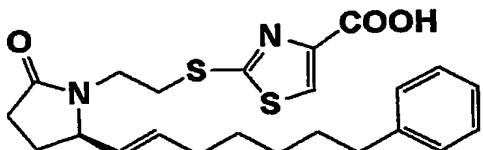
0 (m, 5H), 3.76 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 5.72 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 8.12 (s, 1H)。

【0573】

実施例6(40)

(13E)-19-フェニル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化219】



【0574】

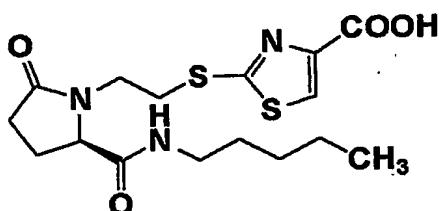
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);
 NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.69 (dt, J=15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J=15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.53-2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H)。

【0575】

実施例6(41)

5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9,13-ジオキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8,14-ジアザプロスタン

【化220】



【0576】

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

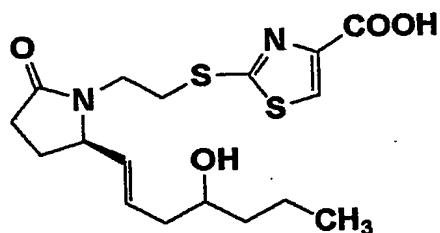
NMR (CDCl_3) : δ 8.11 (s, 1H), 7.16 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=8.4$, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 2.47-2.03 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0577】

実施例6(42)

(13E)-16-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,20-ペンタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化221】



【0578】

TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

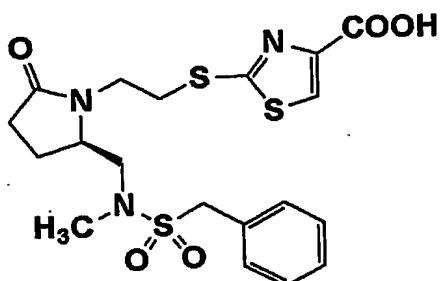
NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (t, $J=6.30$ Hz, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 2.30 (m, 5H), 3.52 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 5.37 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0579】

実施例6(43)

13-(N-メチル-N-(ベンジルスルfonyl)アミノ)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-ウンデカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化222】



【0580】

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

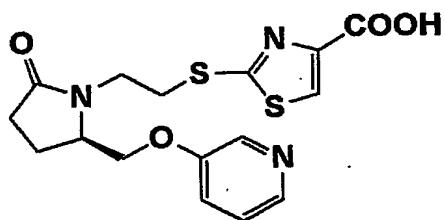
NMR (CDCl_3) : δ 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=14.30, 7.80$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.02 (dd, $J=14.30, 4.40$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.39 (s, 5H), 8.10 (s, 1H)。

【0581】

実施例6(44)

14-オキサ-14-(ピリジン-3-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化223】



【0582】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

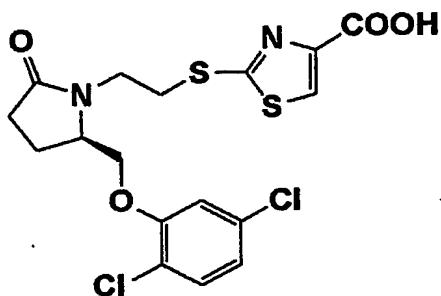
NMR (CDCl_3) : δ 2.09 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J=16.80, 9.90, 5.70$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=16.80, 10.00, 6.90$ Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 7.31 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.58 (m, 1H)。

【0583】

実施例6(45)

14-オキサ-14-(2, 5-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化224】



【0584】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

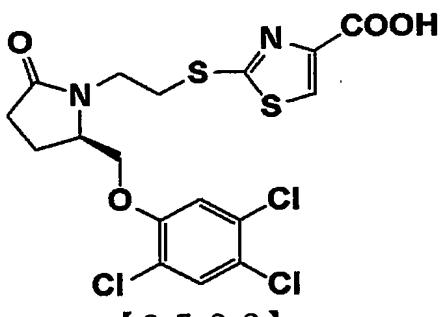
NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.30 (dd, $J=9.89, 2.47$ Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.29 (d, $J=9.60$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0585】

実施例6(46)

14-オキサ-14-(2, 4, 5-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化225】



【0586】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

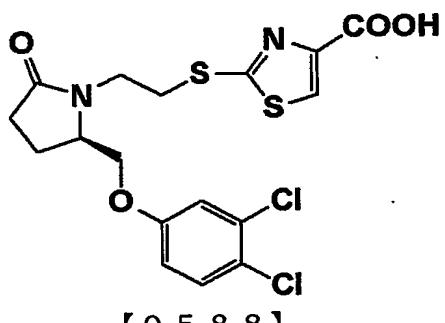
NMR (CDCl_3) : δ 1.96 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.37 (dd, $J=9.8, 2.47$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0587】

実施例6(47)

14-オキサ-14-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化226】



【0588】

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

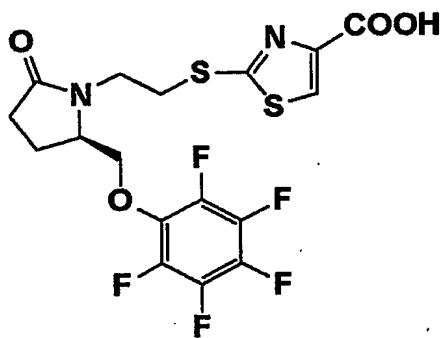
NMR (CDCl_3): δ 1.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.80, 2.70$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.70$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0589】

実施例6(48)

14-オキサ-14-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化227】



【0589】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

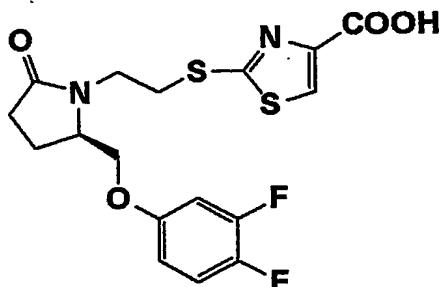
NMR (CDCl₃) : δ 2.01 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 4.38 (dd, J=9.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0591】

実施例6(49)

14-オキサ-14-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化228】



【0592】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

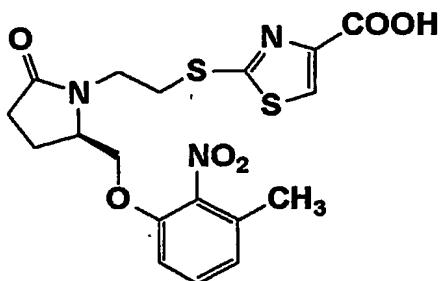
NMR (CDCl₃) : δ 1.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0593】

実施例6(50)

14-オキサ-14-(2-ニトロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化229】



【0594】

TLC: R_f 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

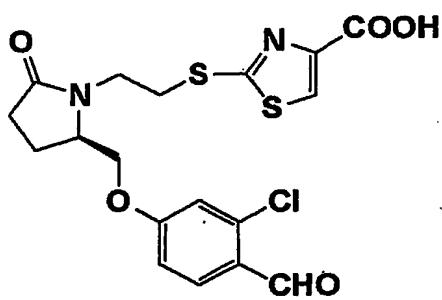
NMR (CDCl₃): δ 1.84 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.10 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.10 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.10 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0595】

実施例6(51)

14-オキサ-14-(3-クロロ-4-ホルミルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化230】



【0596】

TLC: R_f 0.56 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

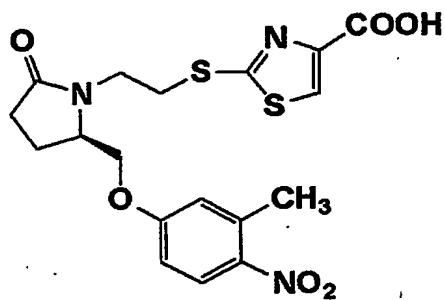
NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.79 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。

【0597】

実施例6(52)

14-オキサ-14-(4-ニトロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化231】



【0598】

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

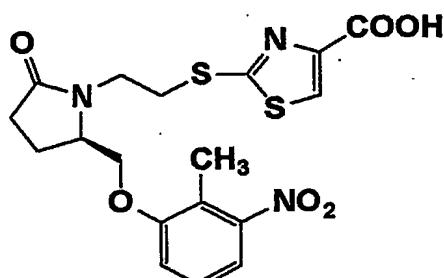
NMR (CDCl_3): δ 2.00 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0599】

実施例6(53)

14-オキサ-14-(3-ニトロ-2-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化232】



【0600】

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

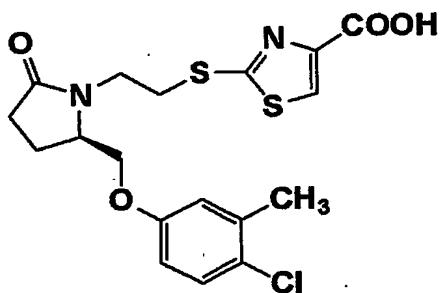
NMR (CDCl_3) : δ 2.02 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.29 (dd, $J=9.60, 3.00$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0601】

実施例6(54)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化233】



【0602】

TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

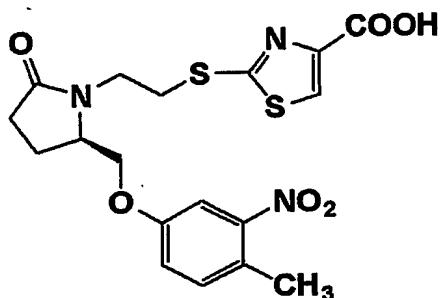
NMR (CDCl_3) : δ 1.95 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=9.60, 3.00$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.80, 2.70$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.70$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0603】

実施例6(55)

14-オキサ-14-(3-ニトロ-4-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化234】



【0604】

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;

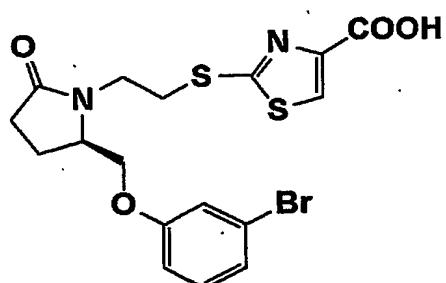
NMR (CDCl_3): δ 2.02 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.41 (dd, $J=10.03, 2.88$ Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 7.06 (dd, $J=8.38, 2.61$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.75$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0605】

実施例6(56)

14-オキサ-14-(3-ブロモフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化235】



【0606】

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

NMR (CDCl_3): δ 1.96 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.28 (ddd, $J=13.40, 10.16, 5.36$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=13.40, 10.16, 5.2$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 4.22 (dd, $J=9.89, 3.02$ Hz, 1H), 6

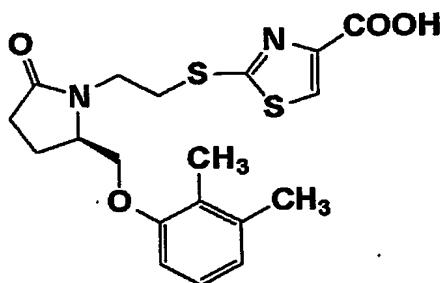
.82 (td, $J=4.60, 2.34$ Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 8.09 (s, 1H)。

【0607】

実施例6(57)

14-オキサ-14-(2,3-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化236】



【0608】

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

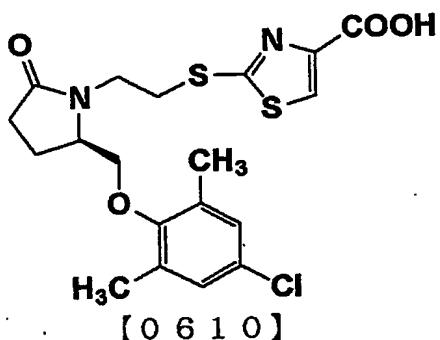
NMR (CDCl_3): δ 1.97 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.26 (ddd, $J=13.40, 10.16, 5.49$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J=13.40, 10.16, 5.22$ Hz, 1H), 3.88 (m, 3H), 4.17 (m, 2H), 6.68 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=7.69$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.97$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0609】

実施例6(58)

14-オキサ-14-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化237】



TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

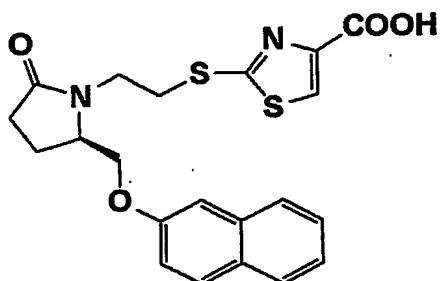
NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J=13.32, 10.03, 5.22$ Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 8.08 (s, 1H).

【0611】

実施例6(59)

14-オキサ-14-(ナフタレン-2-イル)-5-(4-カルボキシチゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化238】



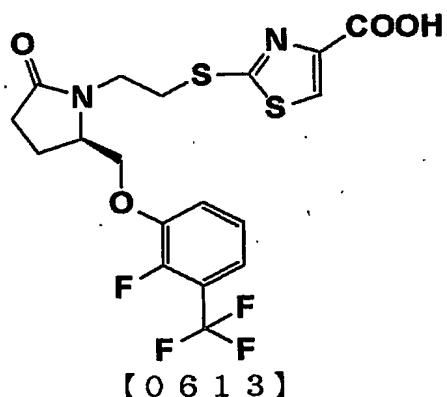
【0612】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 2.01 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.36 (td, $J=7.49, 1.24$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J=7.55, 1.37$ Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.06 (s, 1H).

実施例6(60)

14-オキサ-14-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-
 -(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 1
 5, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン
 【化239】



【0613】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

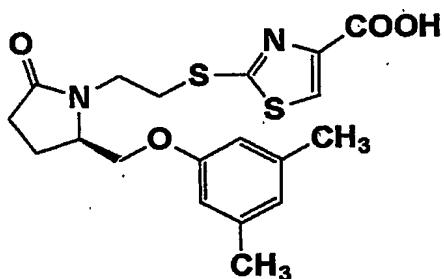
NMR (CDCl_3) : δ 1.95 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.61 (m, 1H),
 3.35 (ddd, $J=13.40, 10.10, 5.40\text{ Hz}$, 1H), 3.52 (ddd, $J=13.40, 10.10, 5.4$
 0 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.33 (dd, $J=9.48, 2.88\text{ Hz}$, 1H), 7
 .17 (m, 3H), 8.09 (s, 1H)。

【0614】

実施例6(61)

14-オキサ-14-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチ
 アゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18
 , 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化240】



【0615】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

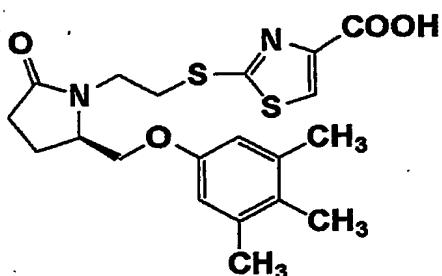
NMR (CDCl_3) : δ 1.93 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.95 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0616】

実施例6(62)

14-オキサ-14-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化241】



【0617】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

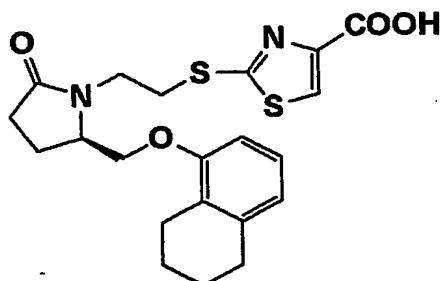
NMR (CDCl_3) : δ 1.92 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.96 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 8.07 (s, 1H)。

【0618】

実施例6(63)

14-オキサ-14-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化242】



【0619】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

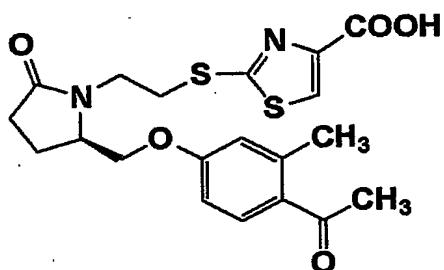
NMR (CDCl_3) : δ 1.76 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.58 (m, 6H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.96 (m, 5H), 6.61 (d, $J=8.24\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=7.42\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=7.97\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0620】

実施例6(64)

14-オキサ-14-(4-アセチル-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化243】



【0621】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

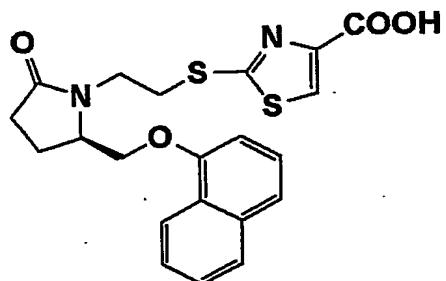
NMR (CDCl_3) : δ 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 3.27 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.74 (d, $J=9.34\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0622】

実施例6(65)

14-オキサ-14-(ナフタレン-1-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化244】



【0623】

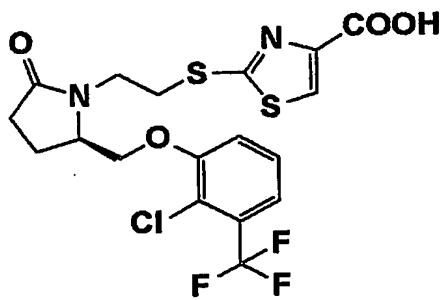
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
 NMR (CDCl_3): δ 2.07 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.09 (m, 1H)。

【0624】

実施例6(66)

14-オキサ-14-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化245】



【0625】

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
 NMR (CDCl_3): δ 1.96 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.31 (m, 1H),

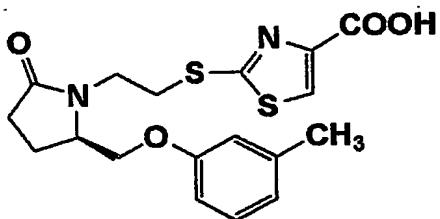
3.55 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。

【0626】

実施例6(67)

14-オキサ-14-(3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化246】



【0627】

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;

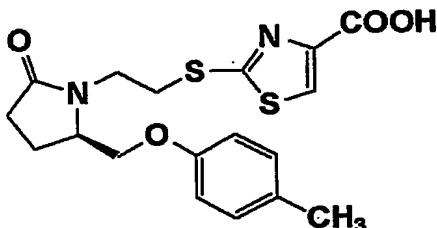
NMR (CDCl_3): δ 1.95 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (br. s., 1H), 3.28 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.17 (t, $J=7.69$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0628】

実施例6(68)

14-オキサ-14-(4-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化247】



【0629】

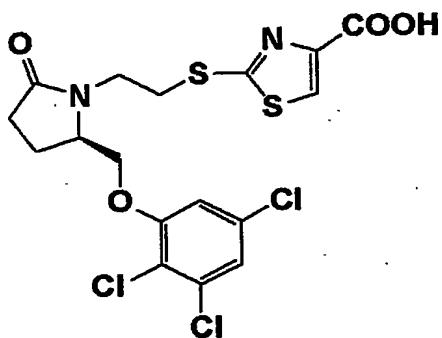
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.42 (ddd, $J=16.80, 10.00, 6.00\text{ Hz}$, 1H), 2.59 (ddd, $J=16.80, 10.00, 6.90\text{ Hz}$, 1H), 3.28 (ddd, $J=13.20, 10.20, 5.40\text{ Hz}$, 1H), 3.50 (ddd, $J=13.20, 10.20, 5.40\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (ddd, $J=13.20, 10.20, 5.40\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.77 (d, $J=8.80\text{ Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=8.80\text{ Hz}$, 2H), 8.08 (s, 1H)。

【0630】

実施例6(69)

14-オキサ-14-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化248】



【0631】

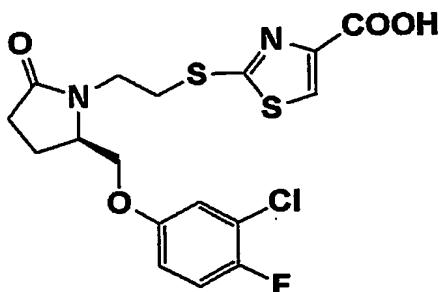
TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 1.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 6.88 (d, $J=2.20\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=2.20, 0.55\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0632】

実施例6(70)

14-オキサ-14-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化249】



【0633】

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

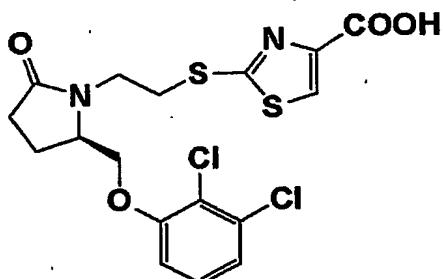
NMR (CDCl_3) : δ 1.96 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.75 (dt, $J=9.00, 3.00 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=5.70, 3.00 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=9.00 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0634】

実施例6(71)

14-オキサ-14-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化250】



【0635】

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

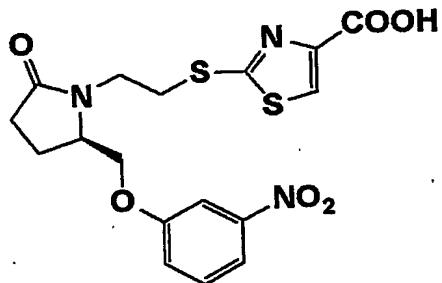
NMR (CDCl_3) : δ 1.93 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.12 (m, 4H), 6.84 (dd, $J=7.4, 1.92 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)。

【0636】

実施例6(72)

14-オキサ-14-(3-ニトロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化251】



【0637】

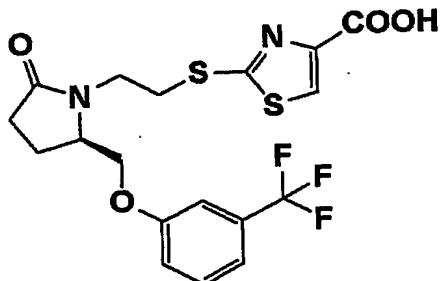
TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);
 NMR (CDCl₃): δ 2.04 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.24 Hz, 1H), 7.76 (t, J=2.34 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0638】

実施例6(73)

14-オキサ-14-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化252】



【0639】

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

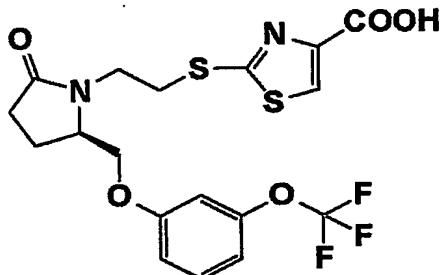
NMR (CDCl_3) : δ 1.98 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.02 (m, 3H), 4.30 (dd, $J=9.7$ 5, 2.88 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (br. s., 1H), 7.25 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.97$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0640】

実施例6(74)

14-オキサ-14-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化253】



【0641】

TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

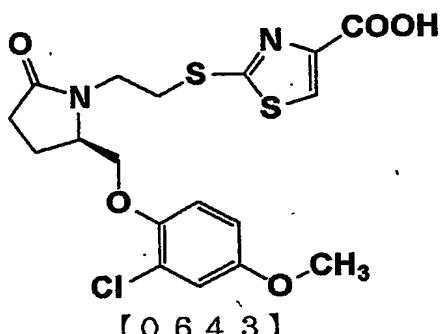
NMR (CDCl_3) : δ 1.98 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.02 (m, 3H), 4.24 (dd, $J=9.8$ 9, 3.02 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.84 (m, 2H), 7.30 (t, $J=8.24$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0642】

実施例6(75)

14-オキサ-14-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化254】



TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9.0 : 10 : 1) ;

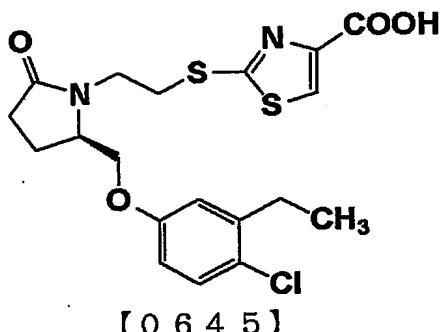
NMR (CDCl_3) : δ 1.92 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.06 (m, 3H), 6.75 (dd, $J=9.00, 2.70$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.70$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0644】

実施例6(76)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-エチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化255】



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9.0 : 10 : 1) ;

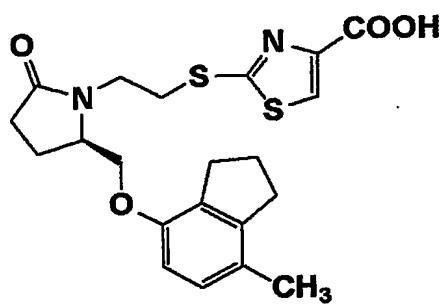
NMR (CDCl_3) : δ 1.21 (t, $J=7.50$ Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.70 (q, $J=7.50$ Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (m, 4H), 6.66 (dd, $J=8.70, 3.00$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=3.00$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.70$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0646】

実施例6(77)

14-オキサ-14-(4-メチルインダン-7-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化256】



【0647】

TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

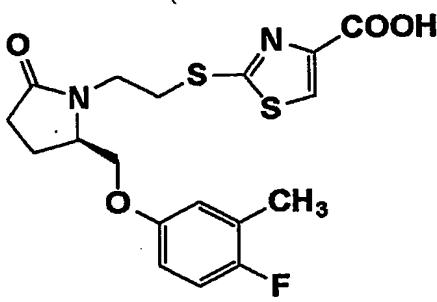
NMR (CDCl_3): δ 1.91 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.96 (m, 5H), 6.55 (d, $J=8.20\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.20\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H)。

【0648】

実施例6(78)

14-オキサ-14-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化257】



【0649】

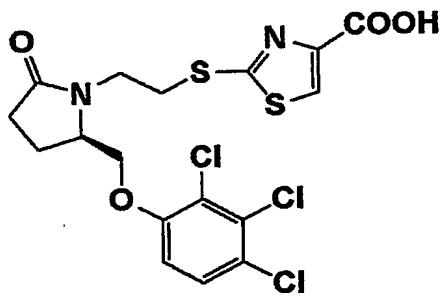
TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.24 (d, $J=1.90$ Hz, 3H), 2.25 (m, $J=1.92$ Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 6.66 (m, 2 H), 6.91 (t, $J=9.00$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0650】

実施例6(79)

14-オキサ-14-(2, 3, 4-トリクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化258】



【0651】

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;

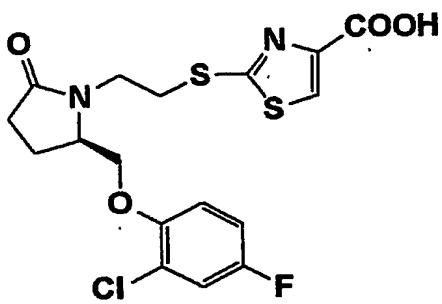
NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.28 (ddd, $J=13.20, 10.40, 5.22$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J=13.20, 10.40, 4.94$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.06 (m, 3H), 4.28 (dd, $J=9.75, 2.61$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.07$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=9.07$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0652】

実施例6(80)

14-オキサ-14-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化259】



【0653】

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

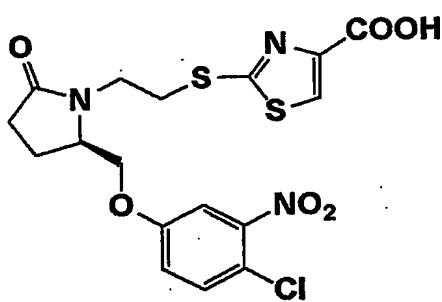
NMR (CDCl_3) : δ 1.94 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.31 (ddd, $J=13.20, 10.40, 5.22$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=13.20, 10.40, 4.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.23 (dd, $J=9.60, 1.80$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=7.97, 3.02$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)

【0654】

実施例6(81)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化260】



【0655】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 2.03 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J=13.50, 10.10, 5.36$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J=13.50, 10.10, 5.4$ Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.51 (dd, $J=9.89, 2$ Hz, 1H)

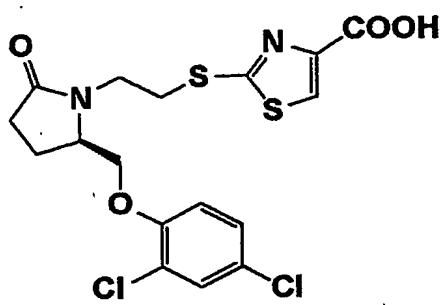
.75 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.00, 2.90 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.90 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)。

【0656】

実施例6(82)

14-オキサ-14-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化261】



【0657】

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

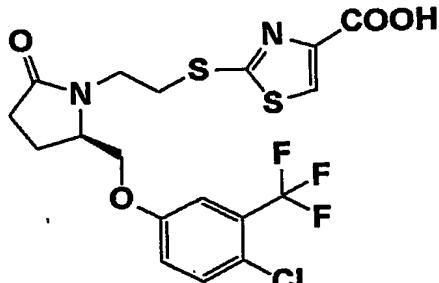
NMR (CDCl_3) : δ 1.93 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.29 (ddd, $J=13.32, 10.40, 5.22$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J=13.32, 10.40, 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.25 (dd, $J=9.60, 1.80$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.79$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.79, 2.47$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=2.47$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0658】

実施例6(83)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化262】



【0659】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

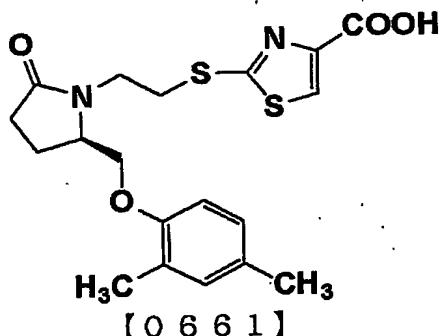
NMR (CDCl_3): δ 2.00 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 4.33 (dd, $J=9.7$ 5, 2.88 Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.80$, 2.90 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.90$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

【0660】

実施例6(84)

14-オキサ-14-(2,4-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化263】



【0661】

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

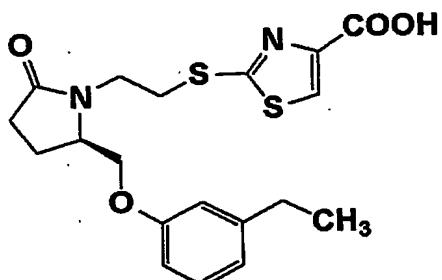
NMR (CDCl_3): δ 1.95 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.25 (ddd, $J=13.30$, 10.30, 5.22 Hz, 1H), 3.51 (ddd, $J=13.30$, 10.30, 5.22 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 6.68 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).

【0662】

実施例6(85)

14-オキサ-14-(3-エチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化264】



【0663】

TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

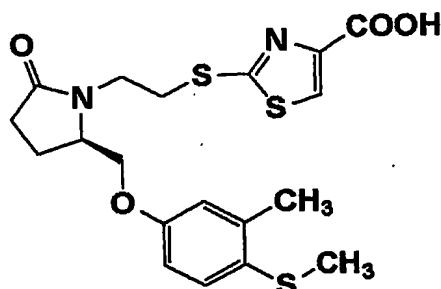
NMR (CDCl_3) : δ 1.23 (t, $J=7.69$ Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 3.27 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.49$ Hz, 1H), 3.51 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.22$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 4.16 (dd, $J=9.60, 3.00$ Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.84 (d, $J=7.97$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.69$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0664】

実施例6(86)

14-オキサ-14-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化265】



【0665】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;

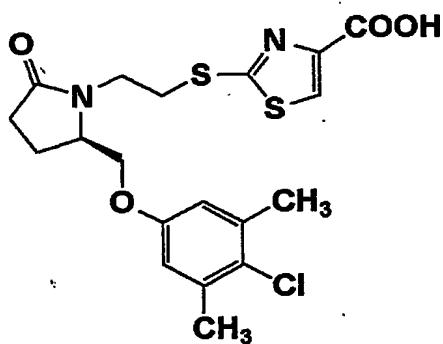
NMR (CDCl_3) : δ 1.93 (m, 1H), 2.38 (m, $J=14.28$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 3.26 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.22$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.36$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 6.72 (m, 2H), 7.17 (d, $J=7.97$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

【0666】

実施例6(87)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化266】



【0667】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;

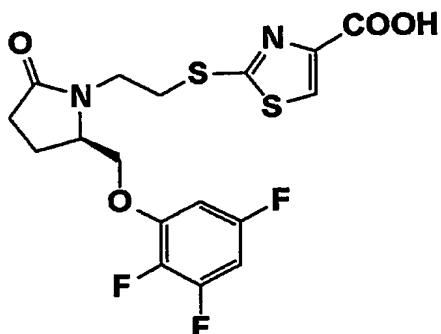
NMR (CDCl_3) : δ 1.93 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 3.25 (ddd, $J=13.30, 10.50, 5.49$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=13.30, 10.50, 5.2$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 8.08 (s, 1H)。

【0668】

実施例6(88)

14-オキサ-14-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化267】



【0669】

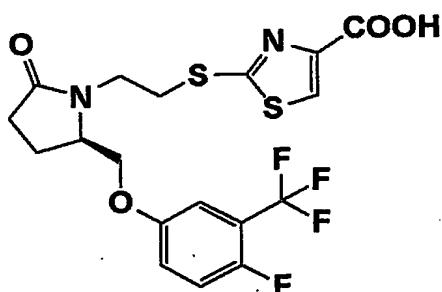
TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 1.95 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.62 (m, 1H),
 3.31 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 4.32 (dd, $J=9.75$
 , 2.88 Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 8.09 (s, 1H)。

【0670】

実施例6(89)

14-オキサ-14-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5
 -(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4, 1
 5, 16, 17, 18, 19, 20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化268】



【0671】

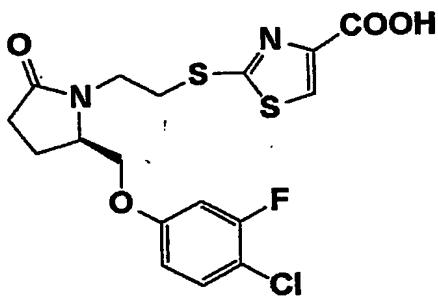
TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
 NMR (CDCl_3) : δ 1.98 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H),
 3.29 (ddd, $J=13.30, 10.20, 5.08$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=13.30, 10.20, 4.9$
 4 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 4.27 (dd, $J=9.61, 3.02$ Hz, 1H), 7
 .08 (m, 3H), 8.09 (s, 1H)。

【0672】

実施例6(90)

14-オキサ-14-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化269】



【0673】

TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

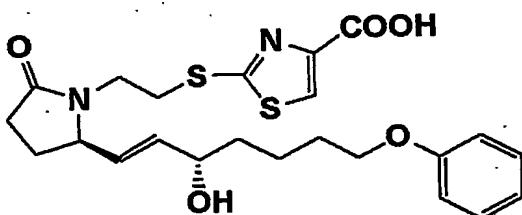
NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.27 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.22 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.40 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.21 (dd, J=9.75, 3.16 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.72 (dd, J=10.44, 2.75 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.65 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H)。

【0674】

実施例6(91)

(13E, 15α)-19-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9,20-ジオキソ-1,2,3,4,20-ペニタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化270】



【0675】

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

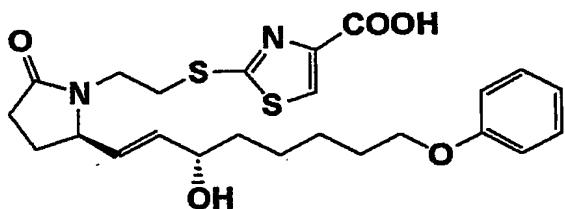
NMR (CDCl_3) : δ 1.63 (m, 7H), 2.35 (m, 3H), 3.39 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.94 (t, $J=6.18$ Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 5.56 (dd, $J=15.38$, 8.52 Hz, 2H), 5.81 (dd, $J=15.38$, 5.77 Hz, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)。

【0676】

実施例6(92)

(13E, 15 α) - 20-フェノキシ-15-ヒドロキシ-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化271】



【0677】

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 1.47 (m, 6H), 1.76 (m, 3H), 2.35 (m, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.94 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 5.55 (ddd, $J=15.31$, 8.58, 0.82 Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=15.38$, 5.77 Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。

【0678】

実施例7(1)～(2)

参考例11で製造した化合物の代わりに相当する誘導体を用いて、実施例3と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

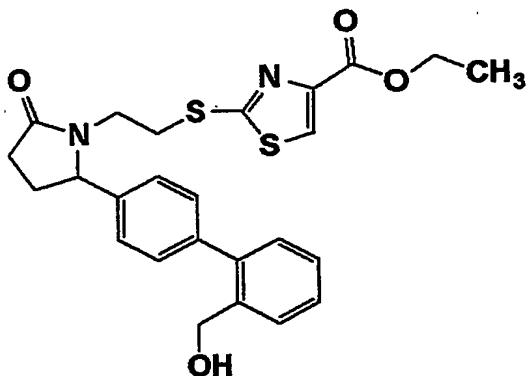
【0679】

実施例7(1)

2-(2-(2-(4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・エチル

エステル

【化272】



【0680】

TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル: n-ヘキサン=3:1);

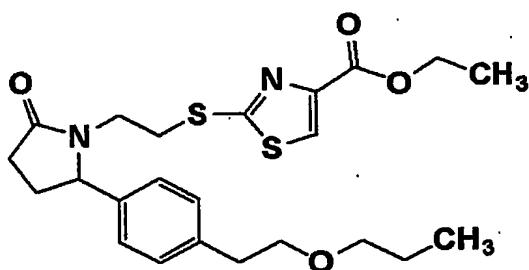
NMR (CDCl_3): δ 8.02 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.81 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0681】

実施例7(2)

2-(2-(2-(4-(2-propanoxyethyl)phenyl)-5-oxo-1-azabicyclo[3.1.0]hex-2-ylmethylthio)-4-thiophenecarboxylic acid ethyl ester

【化273】



【0682】

TLC: Rf 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz,

, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.61 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0683】

実施例8(1)～(2)

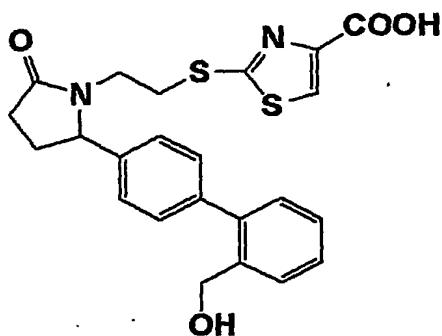
実施例1で製造した化合物の代わりに実施例7(1)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0684】

実施例8(1)

2-(2-(2-(4-(2-ヒドロキシメチルフェニル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化274】



【0685】

TLC: Rf 0.16 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

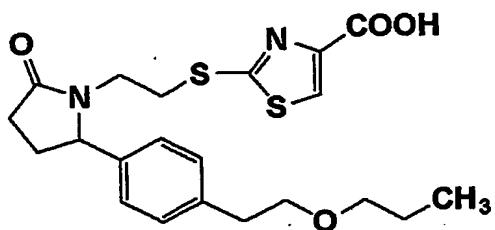
NMR (CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H)。

【0686】

実施例8(2)

2-(2-(2-(4-(2-プロポキシエチル)フェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸

【化275】



【0687】

TLC: R_f 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

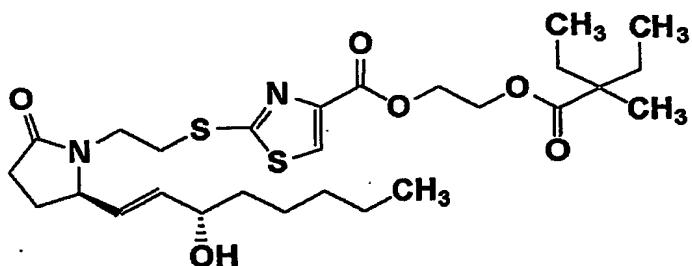
NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.43 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.35-3.04 (m, 3H), 2.90 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.70-2.36 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0688】

実施例9

(13E, 15α)-15-ヒドロキシ-5-(4-(2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)-9-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

【化276】



【0689】

実施例2(2)で製造した化合物(312mg)、2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エタノール(700mg)およびトリエチルアミン(0.33mL)を酢酸エチル(8mL)に溶解後、5分間攪拌した。反応液に1-メタノスルホニルオキシベンゾトリアゾール(341mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：3→酢酸エチル）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（316mg）を得た。

【0690】

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (s, 1H), 5.79 (d, $J=15.6, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 5.54 (ddd, $J=15.6, 8.4, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 3H), 2.50-2.19 (m, 3H), 2.09 (d, $J=4.7\text{ Hz}$, 1H), 1.83-1.61 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

【0691】

実施例9(1)～実施例9(4)

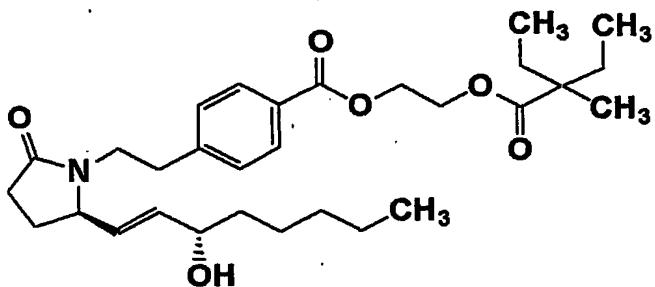
実施例2(2)で製造した化合物または相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例7と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

【0692】

実施例9(1)

(13E, 15 α) - 15-ヒドロキシ-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸・2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エチルエステル

【化277】



【0693】

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.92 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 5.59 (d

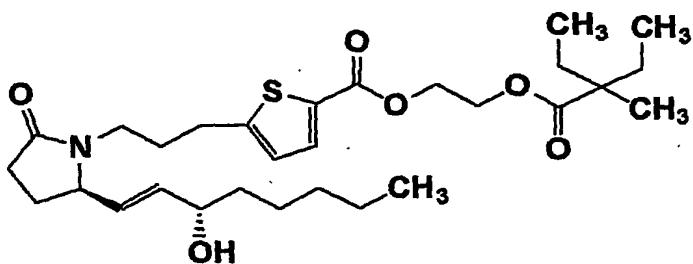
d, J=15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.79-1.23 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

【0694】

実施例9(2)

(13E, 15 α) - 15-ヒドロキシ-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-2, 3, 4-トリノル-8-アザプロスト-13-エン酸・2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エチルエステル

【化278】



【0695】

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

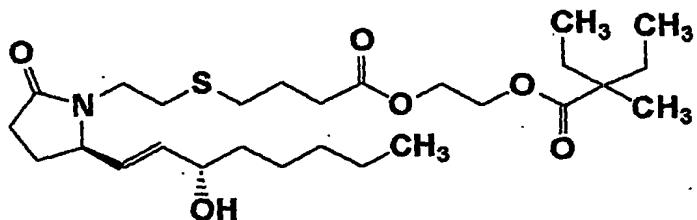
NMR ($CDCl_3$) : δ 7.62 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.68 (d d, J=15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.50-2.16 (m, 3H), 1.97-1.23 (m, 16H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.80 (m, 9H)。

【0696】

実施例9(3)

(13E, 15 α) - 15-ヒドロキシ-9-オキソ-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・2-(2-エチル-2-メチルブタノイルオキシ)エチルエステル

【化279】



【0697】

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) ;

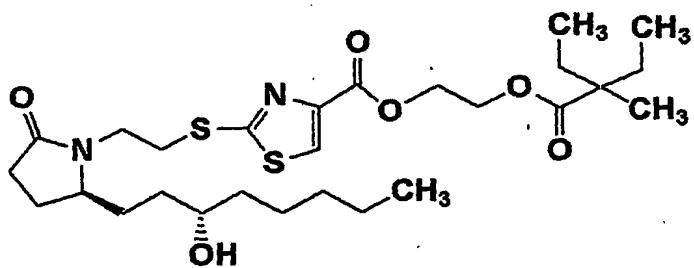
NMR (CDCl_3) : δ 5.73 (dd, $J=15.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J=15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.49-2.20 (m, 5H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.80 (m, 9H)。

【0698】

実施例9(4)

(15 α) - 15-ヒドロキシ - 5 - (4 - (2 - (2 - エチル - 2 - メチルブタノイルオキシ) エトキシカルボニル) チアゾール - 2 - イル) - 9 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

【化280】



【0699】

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル) ;

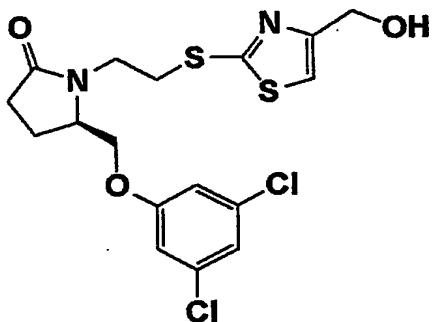
NMR (CDCl_3) : δ 0.85 (m, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.51 (m, 16H), 1.98 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 3.59 (m, 6H), 4.39 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 7.97 (s, 1H)。

【0700】

実施例10

14-オキサ-14-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル)-9-オキソ-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-デカノル-5-チア-8-アザプロスタン

【化281】



【0701】

実施例5(32)で製造した化合物(125mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム40mgを加え室温で1日間攪拌した。反応混合物に水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(68.9mg)を得た。

【0702】

TLC: Rf 0.34(酢酸エチル);

NMR(CDCl_3): δ 1.93 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.68 (br. s., 2H), 6.77 (d, $J=1.70\text{ Hz}$, 2H), 6.99 (t, $J=1.70\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H)。

【0703】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・ α -シクロデキストリン
· · · 250mg (含有量50mg)

・カルボキシメチルセルロース カルシウム	· · · · 200mg
・ステアリン酸マグネシウム	· · · · 100mg
・微結晶セルロース	· · · · · 9.2g

【0704】

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、1mlずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル100本を得た。

・2-(2-(2-(4-n-ブチルフェニル)-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ)チアゾール-4-カルボン酸・ α -シクロデキストリン	· · · · 100mg (含有量20mg)
---	-------------------------

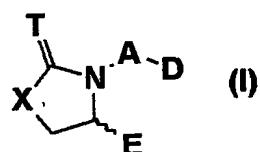
)	· · · · 5g
・マンニット	· · · 100ml
・蒸留水	

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) で示される 8-アザプロスタグランジン、それらの非毒性塩、またはそれらのシクロデキストリン包接化合物（式中の記号は明細書に記載の通り。）。

【化1】



【効果】 式 (I) で示される化合物は、PGE受容体のうちサブタイプEP₂に対する結合が強いため、免疫疾患、喘息、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、縫内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (S t i l l) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-216567
受付番号	50201096731
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 7月31日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 大家 邦久

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第二ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 林 篤史

次頁無

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 9月 2日

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**